

Diagnostik von Brusterkrankungen: Feinnadelpunktion und Stanzbiopsie

Abstract

Hintergrund: Der zunehmende Einsatz bildgebender Verfahren in der Mamma-Diagnostik hat zu einem Anstieg abklärungsbedürftiger Befunde geführt. Seit der Einführung neuer minimal-invasiver Methoden, welche die herkömmlichen Verfahren von Fall zu Fall ergänzen, können Brustbefunde fast ausnahmslos ohne offene Biopsie abgeklärt werden. In der Diagnostik benigner und maligner Brusterkrankungen verdrängt die Stanzbiopsie die Feinnadelpunktion zunehmend. Methoden: Bei der Feinnadelpunktion (FNP) wird der Befund mit einer feinen Nadel der Grösse 22/23- Gauge unter Sog punktiert. Hingegen erfolgt die histologische Sicherung des Befundes in der Regel mittels 14-G Stanzbiopsie (SB). Eine Introducerkanüle kann als Zusatzhilfe angewendet werden. Der Einsatz dieser Punktionsmethoden in den ersten Jahren der Exzistenz des Brust-Zentrums wurde dokumentiert und die diagnostische Aussagekraft analysiert. Resultate: In der Zeitspanne vom 1. September 2001 bis Ende 2004 wurden am Brust-Zentrum Seefeld 2133 Punktionen an 1358 Patientinnen durchgeführt; 1181 SB der Brust (103 mit simultaner FNP). In 347 Brustläsionen fand sich bei der SB ein Karzinom, Hinweise für Malignität lagen in 25 Brustbiopsien vor. In 809 Stanzbiopsien (68%) wurde ein benigner histopathologischer Befund erhoben, 123 wurden chirurgisch weiter abgeklärt (offen oder Vakuumbiopsie). 18 falsch negative Fälle wurden unter den 809 benignen SB identifiziert. So fanden sich 12 DCIS und 6 invasive Karzinome. Unter den 21 suspekten Befunden - 18 ADH und 3 LN - wurden 8 invasive Karzinome und 4 DCIS nachgewiesen. Da eine atypische Hyperplasie im Allgemeinen durch eine Exzisionsbiopsie abgeklärt wird, wurden diese nicht als falsch negativ betrachtet. Die falsch negative Rate betrug 5.1%. 961 FNP wurden an Brustläsionen durchgeführt. Die Zytologie ergab 838 benigne, 73 nicht repräsentative, 26 maligne, 16 benigne mit Atypien und 8 suspekte Resultate. Insgesamt konnten 8,3 % der FNP aufgrund nicht repräsentativer Resultate nicht zur Klärung der Brust- und Lymphknotenbefunde beitragen. 94 Lymphknotenpunktionen wurden in diesem Zeitraum durchgeführt: 53 SB und 42 FNP (1 kombinierte Punktion). Die präoperative Abklärung war nicht in allen Fällen aufschlussreich. Eine Übereinstimmung mit der Operationshistologie fand sich in 37 von 50 Fällen. 4 nicht repräsentative respektiv 2 benigne FNP sowie 7 benigne SB erkannten den Lymphknotenbefall nicht.

Universitätsspital Zürich
Departement Frauenheilkunde
Vorsteher: Prof. Dr. med. R. Zimmermann

Klinik für Gynäkologie
Direktor: Prof. Dr. med. D. Fink

Arbeit unter der Leitung von PD Dr. med. C. Rageth

**Diagnostik von Brusterkrankungen
Feinnadelpunktion und Stanzbiopsie**

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Zürich

vorgelegt von
Edith Goldstaub
von Zürich

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. med. D. Fink
Zürich 2009

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung	3
2. Einleitung	5
2.1. Das Brust-Zentrum Zürich Seefeld	5
2.2. Uebersicht über die bildgebenden Verfahren	5
2.3. Interventionelle Verfahren bei Brust-und Lymphknotenläsionen:	6
2.3.1. Feinnadelpunktion (FNP) und Stanzbiopsie (SB)	7
2.3.2. Stereotaktische Vakuumstanzbiopsie (SVB)	8
2.3.3. Ultraschallgesteuerte Vakuumstanzbiopsie (VB-handheld)	8
2.4. Lymphknotenpunktion und Sentinel Lymphonodektomie	9
3. Fragestellung	10
4. Patientinnen und Methoden	12
5. Resultate	16
5.1. Verteilung nach Punktionstechnik und Punktionsgrund	16
5.2. Verteilung nach US-Klassifikation	16
5.3. Verteilung nach Punkteur und Entwicklung	17
5.4. Feinnadelpunktion (FNP) und Stanzbiopsie (SB)	18
5.4.1. Feinnadelpunktion und Stanzbiopsie im Vergleich	18
5.4.2. Simultane Durchführung von Feinnadelpunktion und Stanzbiopsie	19
5.5. Feinnadelpunktion	20
5.5.1. Verteilung nach zytologischer Klassifikation	20
5.5.2. Verteilung nach nicht repräsentativen Feinnadelpunktionen	20
5.5.3. FNP-Zytologien der Brust in Beziehung zur definitiven Operationshistologie	21
5.6. Stanzbiopsie	22
5.6.1. Verteilung nach histologischer Klassifikation	22
5.6.2. Benigne SB-Histologien der Brust in Beziehung zur Operationshistologie	23
5.6.3. Maligne SB-Histologien der Brust in Beziehung zur Operationshistologie	24
5.6.4. Unterschätzungen in der Stanzbiopsie	25
5.7. Lymphknoten	26
5.7.1. Verteilung nach Lymphknotenpunktionen	26
5.7.2. Lymphknotenpunktionsergebnisse in Beziehung zur Operationshistologie	26
6. Diskussion	28
6.1. Bildgebung	28
6.2. Ultraschall der Axilla	29
6.3. Punktionstechnik: Feinnadelpunktion oder Stanzbiopsie ?	30
6.4. Simultane Feinnadelpunktion und Stanzbiopsie	31
6.5. Stanzbiopsie	33
6.5.1. Falsch negative Befunde in der Stanzbiopsie	34
6.5.2. Diskrepante Befunde zwischen Stanzbiopsie und OP-Histologie am BZS: Sechs invasive Mammakarzinome	34
6.5.3. Stanzbiopsie und Korrelation zur Operationsdiagnose	37
6.6. Histologie	37
6.7. Schlusswort	40
7. Literaturverzeichnis	41
8. Danksagung	43
9. Lebenslauf	44

1. Zusammenfassung

Hintergrund

Der zunehmende Einsatz bildgebender Verfahren in der Mamma-Diagnostik hat zu einem Anstieg abklärungsbedürftiger Befunde geführt. Seit der Einführung neuer minimal-invasiver Methoden, welche die herkömmlichen Verfahren von Fall zu Fall ergänzen, können Brustbefunde fast ausnahmslos ohne offene Biopsie abgeklärt werden. In der Diagnostik benigner und maligner Brusterkrankungen verdrängt die Stanzbiopsie die Feinnadelpunktion zunehmend.

Methoden

Bei der Feinnadelpunktion (FNP) wird der Befund mit einer feinen Nadel der Grösse 22/23-Gauge unter Sog punktiert. Hingegen erfolgt die histologische Sicherung des Befundes in der Regel mittels 14-G Stanzbiopsie (SB). Eine Introducerkanüle kann als Zusatzhilfe angewendet werden. Der Einsatz dieser Punktionsmethoden in den ersten Jahren der Existenz des Brust-Zentrums wurde dokumentiert und die diagnostische Aussagekraft analysiert.

Resultate

In der Zeitspanne vom 1. September 2001 bis Ende 2004 wurden am Brust-Zentrum Seefeld 2133 Punktionen an 1358 Patientinnen durchgeführt; 1181 SB der Brust (103 mit simultaner FNP).

In 347 Brustläsionen fand sich bei der SB ein Karzinom, Hinweise für Malignität lagen in 25 Brustbiopsien vor. In 809 Stanzbiopsien (68%) wurde ein benigner histopathologischer Befund erhoben, 123 wurden chirurgisch weiter abgeklärt (offen oder Vakuumbiopsie).

18 falsch negative Fälle wurden unter den 809 benignen SB identifiziert. So fanden sich 12 DCIS und 6 invasive Karzinome. Unter den 21 suspekten Befunden – 18 ADH und 3 LN – wurden 8 invasive Karzinome und 4 DCIS nachgewiesen. Da eine atypische Hyperplasie im Allgemeinen durch eine Exzisionsbiopsie abgeklärt wird, wurden diese nicht als falsch negativ betrachtet. Die falsch negative Rate betrug 5.1%.

961 FNP wurden an Brustläsionen durchgeführt. Die Zytologie ergab 838 benigne, 73 nicht repräsentative, 26 maligne, 16 benigne mit Atypien und 8 suspekta Resultate. Insgesamt konnten 8,3 % der FNP aufgrund nicht repräsentativer Resultate nicht zur Klärung der Brust- und Lymphknotenbefunde beitragen.

94 Lymphknotenpunktionen wurden in diesem Zeitraum durchgeführt: 53 SB und 42 FNP (1 kombinierte Punktion). Die präoperative Abklärung war nicht in allen Fällen aufschlussreich. Eine Übereinstimmung mit der Operationshistologie fand sich in 37 von 50 Fällen. 4 nicht repräsentative respektiv 2 benigne FNP sowie 7 benigne SB erkannten den Lymphknotenbefall nicht.

2. Einleitung

2.1. Das Brust-Zentrum Zürich Seefeld

Das Brust-Zentrum Seefeld (BZS) in Zürich wurde am 1. September 2001 eröffnet und beschäftigt sich vorwiegend mit der Abklärung und Behandlung der Brust. Wird ein Brustknoten entdeckt, ist die Tripeldiagnostik nach wie vor unerlässlich. Sie besteht aus Palpation, Bildgebung und Punktion (Feinnadelpunktion (FNP), Stanzbiopsie (SB), vakuumassistierte Biopsie (VB)). In der Diagnostik gut- und bösartiger Brusterkrankungen wurden in den letzten Jahren wesentliche Fortschritte erzielt. Seit der Einführung neuer minimal-invasiver Methoden, welche die herkömmlichen Verfahren von Fall zu Fall ergänzen, können Brustbefunde heutzutage fast ausnahmslos ohne offene Biopsie abgeklärt werden.

2.2. Uebersicht über die bildgebenden Verfahren

Der zunehmende Einsatz bildgebender Verfahren in der Mamma-Diagnostik (u.a. die Vorsorge-Mammographie) hat zu einem Anstieg abklärungsbedürftiger Befunde geführt.

Die Anfertigung der Mammographie erfolgt in üblicher Technik (mediolateraler und craniocaudaler Strahlengang). Der Nachweis von suspekten Mikrokalzifikationen kann Ausdruck eines in-situ oder invasiven Karzinoms sein. Die Mammographie wird wegen limitierter Aussagekraft erst ab 35 Jahren empfohlen und sollte bei jüngeren Frauen, bei welchen die Beurteilbarkeit aufgrund des dichten Drüsenparenchyms eingeschränkt ist, nur bei Verdacht auf Malignität veranlasst werden. Die Mammographie ist mit einer falsch negativen Rate von 10-20% assoziiert.ⁱ Eine optimale Bildqualität, die korrekte Positionierung der Brust, eine seitenvergleichende Betrachtung der Röntgenbilder und schliesslich die richtige Interpretation suspekter Befunde unter Ausschluss einer Multifokalität sind wichtige Faktoren in der Detektion von Brustanomalien. Erwähnenswert ist, dass bis zu 15% mehr Brustkrebsdiagnosen durch Zweitlesung entdeckt werden können.ⁱⁱ

Die Mammographie ist nach wie vor das geeignetste Verfahren zur Früherkennung von Mammakarzinomen. Insbesondere bei suspekten Mammographie-Befunden (Mikrokalk, Architekturstörungen), welche sonographisch nicht nachweisbar sind, kann die stereotaktisch gesteuerte Stanz- oder Vakuumbiopsie eine Klärung des Befundes schaffen. Die Diskussion um die Wertigkeit und Notwendigkeit von Screening-Programmen für Brustkrebs ist noch nicht beendet. Der hauptsächliche Kritikpunkt der Screening-Mammografie ist der oftmals unnötige operative Eingriff bei fraglichen Mammographie-Befunden, welcher seit der Einführung modernster diagnostischer Methoden mehrheitlich allerdings vermeidbar ist.

Die Sonographie dient als wichtigste Ergänzung zur Mammographie und ist bei jungen Patientinnen die Methode der Wahl. In der Ultraschalldiagnostik werden deskriptive Begriffe verwendet. Die Form einer Läsion spielt eine Rolle, zudem wird die innere Struktur der Läsion beschrieben (echoleer, echoarm, echoreich homogen, heterogen). Die Tumorchse/Wachstumsrichtung ist ebenfalls ein wichtiges Kriterium (horizontal oder vertikal zur Hautoberfläche der Brust). Zudem werden die Grenzen zum benachbarten Gewebe beurteilt (irregulär/regulär, scharf/unscharf). Wenn der Befund sonographisch fassbar ist, ist die Probeentnahme unter Ultraschallkontrolle besonders zuverlässig. Mit Hilfe der Bildgebung und Punktion kann in den meisten Fällen mit hoher Treffsicherheit eine Diagnose erarbeitet werden. Die von der EUSOMA (European Society of Mastology) verfassten Richtlinien verlangen bei bildgebungsgesteuerter Punktion, dass die Rate insuffizienter Resultate unter 15% liegt. Bei Brustkrebs sollte die Diagnose in über 90% durch die Punktion gesichert werden können.ⁱⁱⁱ

In der Magnetresonanztomographie (MRT) werden morphologische Kriterien wie Spiculae, Begrenzung und Asymmetrie gewertet sowie das Kontrastmittelverhalten einer Läsion. Nachteile ergeben sich daraus, dass Mikrokalzifikationen prinzipiell nicht dargestellt werden. In der T1- gewichteten Abbildung sind Karzinome signalarm. Schwierigkeiten machen die T2- gewichteten Bilder, da sich die Malignome je nach Histologie mit grossen Variationen darstellen. Zudem ist es wichtig, ob ein fokales oder diffuses KM-Enhancement vorliegt. Einerseits kann bei diffusem oder multizentrischem Wachstum ein Karzinom vorliegen, andererseits kann auch bei diffuser KM-Aufnahme ein Malignom von diffus KM-aufnehmendem Geweben (z.B. proliferierende Masthopathie) umgeben sein und damit die Abgrenzung erschwert werden. Es wird geschätzt, dass in bis zu 50% der fokal kontrastmittelaufnehmenden Herdbefunde ein falsch positiver Befund vorliegt. Differentialdiagnostisch handelt es sich hierbei oft um Fibroadenome, Papillome, Lymphknoten oder fokal proliferierende Mastopathien. Hinzu kommt, dass kleine Karzinome, die kleiner als die üblicherweise verwendete Schichtdicke sind (3 – 5 mm) der kernspintomographischen Abklärung nicht zugänglich sind.^{iv} Trotzdem ist die MRT mit einer Sensitivität von 98% ein weitgehend akzeptiertes diagnostisches Verfahren bei der differentialdiagnostischen Abklärung von Brustveränderungen, welche anders nicht geklärt werden können.

2.3. Interventionelle Verfahren bei Brust- und Lymphknotenläsionen:

Zur Biopsie von Läsionen können verschieden Techniken angewendet werden. Der Untersucher entscheidet von Fall zu Fall, welches Gerät er zur Probeentnahme auswählt.

Massgebliche Faktoren sind hierbei klinische Verdachtsdiagnose, Grösse und Lage der Läsion, Vorliegen von Mikroverkalkungen und nicht zuletzt die Kosten der verschiedenen Verfahren. Diese können sonographisch, mammographisch oder MRT-gestützt durchgeführt werden, je nach Darstellbarkeit in der jeweiligen Bildgebung.

2.3.1. Feinnadelpunktion (FNP) und Stanzbiopsie (SB)

Die Feinnadelpunktion wurde lange als diagnostisches Standardverfahren betrachtet, welches eine schnelle, minimal-invasive und kosteneffektive Abklärung erlaubt. Diese Methode ist jedoch stark vom Untersucher und von der Erfahrung des Zytologen abhängig. Ein wichtiger Punkt in diesem Zusammenhang ist die Zahl der nicht repräsentativen Punktionsresultate. Im Rahmen der Tripeldiagnostik ist die Genauigkeit der FNP für palpable Läsionen hoch in der Diagnose von Brustkrebs, wenn alle drei Modalitäten maligne Hinweise aufweisen und hoch in der Diagnose von benignen Läsionen, wenn alle drei negativ sind.^v Die FNP ist keine sehr sensitive Methode für nicht-tastbare Veränderungen (Sensitivität 44-92%). Die Stanzbiopsie unter Bildgebung gewinnt in dieser Situation zunehmend an Bedeutung (Sensitivität 85-99%).^{vi}

Die Anwendung der Stanzbiopsie in der Abklärung palpabler oder sonographischer Herdbefunde ist unter anderem wegen weitgehender Vermeidung nicht aussagekräftiger Punktionen und der tiefen Rate an falsch negativen Resultaten von grossem Nutzen. Die Stanzbiopsie zeigt im Vergleich zur Feinnadelpunktion eine höhere Spezifität.ⁱ In vielen Fällen ersetzt die Stanzbiopsie deshalb heute die Feinnadelpunktion.

Die Hochgeschwindigkeitsstanze besteht aus einer 14-gauge Nadel, die mit einer Geschwindigkeit von 100 km/h das Gewebe durchdringt und Gewebeproben gewinnt. Bei wiederholter Entnahme von Gewebe muss bedacht werden, dass die Gewebsarchitektur lokal beeinträchtigt wird und Hämorrhagien im Biopsiegebiet auftreten können. Dadurch ist insbesondere bei kleinen Läsionen die Anzahl der Gewebeproben prinzipiell limitiert. Es konnte nachgewiesen werden, dass durchschnittlich fünf Gewebezyylinder eine ausreichende diagnostische Sicherheit bieten.^{vii}

Die Indikation der Stanzbiopsie umfasst die histologische Abklärung vermutlich benignen oder suspekter Befunde sowie die Sicherung karzinom-verdächtiger palpabler oder mittels Bildgebung festgestellter Befunde. Die Stanzbiopsie erlaubt eine histologische Untersuchung des Entnahmematerials und damit – im Gegensatz zur zytologischen Abklärung durch die Feinnadelpunktion – auch eine Aussage über die Invasivität des Tumors. Durch die Histologie sind Informationen über den Typ des Tumors bekannt und die Unterscheidung zwischen einem invasiv-duktalem (IDC) und invasiv-lobulärem Karzinom (ILC)) meist

präoperativ möglich. Hormonrezeptoren und das Her2-Protein werden mit der Stanzbiopsie standardmässig bestimmt, so dass bei Operation die Resultate bereits vorliegen.

Bei Verdacht auf Brustkrebs ist eine präoperative Sicherung der Diagnose somit fast immer möglich. Der Einsatz der Stanzbiopsie in der Abklärung suspekter Befunde hat die offene Biopsie als diagnostisches Verfahren weitgehend abgelöst.^{viii}

Gelegentlich ergibt die Histologie trotz radiologischem Verdacht ein gutartiges Resultat, so dass bei fehlender Übereinstimmung eine offene Biopsie angebracht ist.ⁱ Eine Alternative zur offenen Biopsie bietet in diesem Fall die vakuumassistierte Biopsie (VB).

2.3.2. Stereotaktische Vakuumstanzbiopsie (SVB)

Läsionen, die nur mammographisch darstellbar sind (in der Regel Mikrokalk), können mit der stereotaktischen Biopsie unter Röntgenkontrolle abgeklärt werden. Bei der SVB wird das zu untersuchende Gewebe durch Vakuum in die Biopsienadel hineingezogen und mittels Schneidevorrichtung (8 oder 11 Gauge) geschnitten. Die Anwendung erfolgt ambulant unter Lokalanästhesie. Die SVB ist in ihrer Handhabung deutlich umständlicher, zeigt ein geringgradig höheres Nachblutungsrisiko und ist wesentlich teurer als die herkömmliche Stanzbiopsie. Die Entnahme grösserer Gewebestücke vermindert die Unterschätzungsrate, insbesondere bei Mikrokalkarealen oder bei Architekturstörungen. Bei Mikrokalk wird die Stanzbiopsie selten eingesetzt, der Nachweis von radiologisch festgestelltem Mikrokalk ist in diesem Fall unerlässlich.ⁱ

Das Verhältnis von gutartigen zu bösartigen offenen Biopsien, die zur Erhebung einer Diagnose durchgeführt werden, sollte gemäss EUSOMA-Richtlinien 2001 höchstens 0.5:1 betragen.ⁱ Die Fortschritte in der Abklärungsmöglichkeit, namentlich die Stanzbiopsie und Stereotaxie, haben zu einer signifikanten Reduktion der offenen diagnostischen Biopsien geführt.

2.3.3. Ultraschallgesteuerte Vakuumstanzbiopsie (VB-handheld)

Dieses moderne minimal-invasive Verfahren findet zunehmend Anwendung. Im Unterschied zur SVB erfolgt die Gewebsentnahme unter Ultraschallkontrolle.

Nach zytologischer oder histologischer Sicherung eines gutartigen Befundes erlaubt dieses Verfahren die schonende Entfernung eines sonographisch erkennbaren Befundes von bis. 2,5 cm Durchmesser unter US-Sicht. Dank dem Mammotome machen gutartige Befunde heute eine Minderheit unter den operativen Eingriffen aus (BZS <10%). Dieses Verfahren wird zudem eingesetzt, wenn in der Stanzbiopsie oder Feinnadelpunktion keine genügende

Sicherheit erzielt wurde. Vakuumbiopsien (stereotaktisch- und ultraschallgesteuert) sind nicht Gegenstand dieser Arbeit.

2.4. Lymphknotenpunktion und Sentinel Lymphonodektomie

Das Konzept der Sentinel Lymphonodektomie (SNL) beruht auf der Erkenntnis, dass der Lymphabfluss vom Primärtumor in der Mamma als Erstes zu einem speziellen Lymphknoten in der Axilla drainiert und dass der Befall weiterer Lymphknoten bei tumorfreiem Sentinel selten sind. Die falsch negativ Rate der Sentinel Lymphonodektomie ist kleiner als 10%. (Skip-Metastasen d.h. Überspringen von Level I Lymphknoten finden sich übrigens in 1,5%).^{ix} Folglich wird bei negativem Sentinel auf die Entfernung weiterer Lymphknoten verzichtet.

Durch die heutigen Abklärungs- und Screening-Methoden werden vermehrt kleinere Tumore entdeckt, die zudem immer häufiger mit einem negativen Nodalstatus einhergehen. In diesen Fällen ist die Axilladisektion ohne Nutzen. Vor allem ist sie aber mit einer erheblichen Morbidität behaftet. Über 80% der Frauen erleiden nach axillärer Lymphonodektomie postoperative Komplikationen (u.a. Lymphödem, eingeschränkte Armbeweglichkeit, Schmerzen und Sensibilitätsstörungen). Im Rahmen der präoperativen Abklärung von Brustkrebs wird die Axilla ausgetastet und am BZS auch sonographisch untersucht. Die Punktion auffälliger Lymphknoten hat sich als hilfreiche Methode im Nachweis von Lymphknotenmetastasen und in der Wahl des operativen Eingriffs erwiesen, indem sich bei positivem Befall eine primäre SNL vor der dann ohnehin notwendigen Axilladisektion vermeiden lässt.

3. Fragestellung

Ziel

Kernstücke der von der EUSOMA (European Society of Mastology) publizierten Richtlinien sind die Interdisziplinarität sowie die Bereitstellung von Kennzahlen zur Qualitätsmessung der Behandelnden. Diese Dissertation wurde mit dem Ziel einer Qualitätskontrolle im Brust-Zentrum Seefeld und im Hinblick auf den Aufbau einer Datenbank geschrieben.

Die Quantifizierung des Einsatzes der Feinnadelpunktion und der Stanzbiopsie als diagnostische Verfahren in der Abklärung von Brusterkrankungen und Lymphknotenveränderungen und die Beurteilung ihrer diagnostischen Aussagekraft wurden durch die durchgeführte Datenerfassung möglich gemacht. Das Schwergewicht wurde auf folgende fünf Bereiche gelegt:

1. Feinnadelpunktion (FNP)

Wie aus der Literatur bekannt ist, sind nicht repräsentative Resultate bei Feinnadelpunktionen keine Seltenheit. Uns interessierte die Anzahl nicht repräsentativer Zytologien bezogen auf die gesamthaft durchgeführten Feinnadelpunktionen und die Frage, ob eine Verbesserung im Verlauf der drei Jahre feststellbar sei.

2. Stanzbiopsie (SB)

Die Stanzbiopsie dient der histologische Abklärung benigner und suspekter Befunde. Durch die Möglichkeit der grösseren Gewebsentnahme ist das Risiko einer ungenügenden und somit nicht-repräsentativen Probeentnahme gering. Waren solche Resultate in unseren Daten feststellbar?

Falsch-negative Histologien sind zwar selten, kommen jedoch auch im Rahmen von Stanzbiopsien vor. Insbesondere interessierte uns, wieviele invasive Karzinome unerkannt blieben: Gab es Diskrepanzen im Rahmen der Tripeldiagnostik? Gewisse Stanzbiopsie-Resultate sind mit höhergradigen Exzisionshistologien assoziiert, so dass eine breite Streuung resultiert. Wie oft stimmte das stanzbiopsisch nachgewiesene histologische Resultat mit der definitiven Operationshistologie überein?

3. Feinnadelpunktion versus Stanzbiopsie

Auch am Brust-Zentrum Zürich ist die Tendenz zugunsten der Stanzbiopsie als modernes Punktionsverfahren deutlich festzustellen. Anhand von Graphiken wollten wir diese Entwicklung aufzeigen. Insbesondere interessierte uns der Verlauf der einzelnen Untersucher.

4. Feinnadelpunktion und Stanzbiopsie

Der simultane Einsatz der Feinnadelpunktion und Stanzbiopsie wurde im Rahmen verschiedener Studien analysiert und deren Aussagekraft direkt miteinander verglichen. Dies ist keine randomisierte Studie und der direkte Vergleich nicht das Ziel der Datenerfassung. Die Indikation zur Durchführung einer Feinnadelpunktion respektiv einer Stanzbiopsie ist unterschiedlich.

5. Lymphknotenpunktionen

Der Nodalstatus ist ein wichtiger Prognosefaktor. Bei 30 bis 40% der Patienten, bei welchen primär eine Sentinel Lymphonodektomie (SNL) durchgeführt wird, werden axilläre Metastasen gefunden.^x Unnötige SNL lassen sich durch eine umfassende präoperative Abklärung der Axilla mit sonographischer Beurteilung und Punktion von zweifelhaften/suspekten Lymphknoten vermeiden. Wir dokumentierten die mittels FNP und SB abgeklärten Lymphknoten im Hinblick auf die Operation.

4. Patientinnen und Methoden

Durchführung:

In dieser retrospektiven Studie wurden 2133 Punktionen an 1358 Patientinnen untersucht, die von September 2001 bis Ende 2004 am Brust-Zentrum durchgeführt wurden. Anhand eines ausgearbeiteten Patientenerhebungsbogen wurde die Krankengeschichte für jede Punktion ausgefüllt. Waren Unterlagen unvollständig, wurden die behandelnden Gynäkologen angeschrieben und um eine Verlaufsbeschreibung respektive Operationshistologie gebeten. Die Daten wurden mittels Computermaske im Informationssystem (ADJUMED) erfasst. Zur Auswertung und Erstellung von Tabellen und Graphiken wurde Excel verwendet.

Folgende Punkte wurden im Patientenerhebungsbogen via Computermaske erfasst:

- Datum der Punktion
- Anzahl Punktionen
- Lokalisation (Brust, LK)
- Seitenlokalisierung
- Grösse des Befundes
- Verdachtsdiagnose
- Schlussdiagnose
- Punkteur

Punktionstechnik

- SB allein
- FNP allein
- FNP & SB
- Mit Introducerkanüle

Punktionsgrund

- Ultraschallbefund und/oder Tastbefund
- Andere (Mammographiebefunde und subjektive Veränderungen)

US-Klassifikation

- Solider US-Befund
- Suspekter US-Befund
- Zyste
- Zystenkonglomerat
- Mastopathiebezirk
- Blander US-Befund
- US-Befund nicht eruierbar

Zytologie-Klassifikation

- Benigne (Benigne ohne Atypien, FNP ohne Zytologie, Entzündung, Vd. auf papilläre Neoplasie)
- Benigne mit Atypien
- Suspekt
- Maligne
- Nicht repräsentativ (ungenügend / schlecht erhaltenes Material)

Histologie-Klassifikation

- Benigne (Benigne ohne Atypien, Papillom, Entzündung, Phylloidtumor)
- Benigne, unklar/mit Atypien (=benign, uncertain), Flache epitheliale Hyperplasie
- Verdacht auf Malignität (Va.M.)(=suspicious of malignancy), ADH, LN
- Maligne: DCIS, invasives Karzinom, Sarkom, Lymphom

Der verwendete Patientenerhebungsbogen soll im Folgenden kurz beschrieben und spezielle Punkte erläutert werden: Der Fragebogen enthält als Basisdokumentation epidemiologische Grunddaten wie Personalien, Datum und Anzahl Punktionen, Seitenlokalisation und Grösse des Befundes, Verdachtsdiagnose mit Verlauf, Schlussdiagnose sowie Punkteur.

Punktionstechnik

Diese Gliederung diente als Grundlage zur Dokumentation der angewendeten Punktionstechnik. Bei der zytologische Beurteilung wurde der Befund mit einer feinen Nadel der Grösse 22/23- Gauge unter Sog punktiert. Hingegen erfolgte die histologische Sicherung des Befundes mittels 14-G Stanzbiopsie, dabei wurde in einigen Fällen (bei sehr derbem Gewebe oder bei schwieriger Befundlokalisation) eine Introducerkanüle als Zusatzhilfe verwendet. Die Durchführung der Feinnadelpunktion, der Stanzbiopsie und der Einsatz des Introducers als Zusatzhilfe zur Stanzbiopsie wurde für jeden punktierten Befund aufgeführt. Die zytologische und histologische Begutachtung erfolgte durch das Pathologische Institut des Universitätsspitals Zürich und im ersten Jahr für die Zytologie in Zusammenarbeit mit dem Labor Dr. U. Landolt.

Punktionsgrund

In einem weiteren Schritt wurde die Unterteilung anhand des Vorliegens eines Ultraschallbefundes und/oder Tastbefundes vorgenommen. Seltene Indikationen wie Mammographiebefunde und subjektive Veränderungen, die weder ein objektivierbares Ultraschallkorrelat noch ein Tastbefund aufwiesen, wurden unter dem Punkt ‚andere‘ subsumiert (blinde Punktion).

US-Klassifikation

Wegen der retrospektiven Betrachtung der Bilder und Daten wurde nicht die offizielle US-BIRADS-Klassifikation, sondern eine angepasste Klassifizierung unter Berücksichtigung der offiziellen Klassifikation erstellt.

Die Sonographie eignet sich besonders gut zur Darstellung der Mastopathie und ist bei prämenstruellen Spannungsgefühlen hin bis zur Mastalgie sowie Vorliegen von flächenhaft

knotigen Bereichen in der Brust Mittel der Wahl. Die fibrozystische Mastopathie beinhaltet eine durch hormonelle Imbalance ausgelöste Umbaureaktion der weiblichen Brustdrüse mit unterschiedlichen Gewebsveränderungen, die nebeneinander vorkommen können. Die definitive Diagnose einer Mastopathie wird anhand der Punktion gestellt und manifestiert sich mit zunehmendem Alter als Fibrose, Adenose (benigne Epithelhyperplasie), Gangektasien und zystische Veränderung. Unter ‚Mastopathie‘ wurden Ultraschall-Befunde mit zahlreichen kleinen flüssigkeitsgefüllten Hohlräumen, vermehrt bindegewebigen Anteil sowie Duktektasien und Befunde mit Verdacht auf einen mastopathischen Knoten zusammengefasst. Bei Vorliegen mehrerer grosser Zysten und Zystenkonglomeraten wurde der separate Begriff ‚Zystenkonglomerat‘ gewählt.

Das Fibroadenom ist bei jungen Frauen der häufigste solide benigne Tumor. In der Mammographie erkennt man das Fibroadenom als glatt begrenzten, runden bis gelappten Knoten mit schmalem Halo. In der Sonographie hat das Fibroadenom eine glatt berandete ovale oder rundliche Struktur mit homogener Binnenechostruktur mit verbesserter Schalleitung im Vergleich zum umgebenden Drüsengewebe und sowohl ventraler und dorsaler echodichter Kontur. Schollige Verkalkungen sind geradezu pathognomonisch für ein Fibroadenom. Unverdächtige solid aussehende US-Befunde wie Fibroadenome und Fibroseknoten wurden unter ‚solider Befund‘ eingereiht.

Sonographische Malignitätskriterien sind ein unscharfer Rand, vermehrte Schallwellenabsorption, ein dorsaler Schallschatten und eine inhomogene Binnenstruktur. Im Nachfolgenden wurden karzinomverdächtige Befunde und abklärungsbedürftige, oftmals kleine unscharfe und deshalb verdächtige Befunde zusammengefasst und diese als „suspekt“ den unverdächtigen Befunden gegenübergestellt. Die US-Klassifikation ‚nicht eruierbar‘ wurde zum Beispiel für leichte Architekturstörungen gewählt. Ein US-Befund war in diesem Fall nur anhand des vorliegenden Tastbefunds oder aufgrund eines Indizes in der Mammographie vermutbar.

Zytologie-Klassifikation

Die Feinnadelaspirate wurden zur zytologischen Aufarbeitung weitergeleitet. Bei Zysten, deren Sekret klar und unauffällig erschien, wurde die Flüssigkeit in vielen Fällen verworfen und das Resultat als benigne betrachtet. Die Zytologien wurden in 5 Gruppen unterteilt:

1. Benigne
2. Benigne mit Atypien
3. Suspekt
4. Maligne
5. Nicht repräsentativ

Histologie-Klassifikation

Der aktuelle Wissenstand der Histologie von Brusterkrankungen und die in verschiedenen Studien gewählten Gliederungen dienten als Grundlage zur Histologie-Klassifikation. Diese erfolgte in Abstimmung mit der Pathologie des Universitätsspitals Zürich in folgende vier Gruppen:

1. Benigne
2. Benigne, unklar/mit Atypien (=benign, uncertain)
3. Verdacht auf Malignität (Va.M.) (=suspicious of malignancy)
4. Maligne: DCIS, invasives Karzinom, Sarkom, Lymphom

ad 2.: Unter ‚Benigne mit Atypien‘ wurden Histologien aufgeführt, die als benigne zu interpretieren waren, wegen ihres geringen Anteil an nicht weiter klassifizierbaren atypischen Zellen nicht mit der ersten Gruppe vereinbar waren. Zudem wurde die neuere Entität ‚flache epitheliale Hyperplasie‘ aufgeführt.

ad 3.: Prämaligne Läsionen wie die Atypisch duktale Hyperplasie (ADH) und Malignitätsindikatoren wie die Lobuläre Neoplasie (LN) wurden diesem Punkt zugeordnet.

Zu erwähnen ist, dass im Untersuchungszeitraum am BZS auch 299 Vakuumstanzbiopsien durchgeführt wurden (162 ultraschallgesteuert sowie 137 stereotaktisch gestützt). Diese finden in der vorliegenden Arbeit nur insofern Eingang, als die histologische Absicherung von Punktionsbefunden sowohl mittels offener Biopsie als auch mittels Vakuumbiopsie stattfand.

5. Resultate

5.1. Verteilung nach Punktions technik und Punktionsgrund

Punktions technik	Punktionsgrund				Summe
	USB und TB	USB ohne TB	TB ohne USB	Anderes	
SB allein	632	431	62	5	1130
FN P allein	467	386	46		899
FN P & SB	60	42	2		104
Gesamtergebnis	1159	859	110	5	2133

Tabelle 1: Punktions technik versus Punktionsgrund (USB=Ultraschallbefund; TB=Tastbefund)

Es wurden 1234 Stanzbiopsien und 1003 Feinnadelpunktionen durchgeführt. Ein kombiniertes Punktionsverfahren wurde an 104 Läsionen angewendet.

In der Mehrheit der Fälle 2018 (94.6%) war die Darstellung eines Ultraschallbefundes möglich. Vier mal war die Indikation zur Stanzbiopsie ein subjektiv wahrgenommener Tastbefund, der weder sonographisch noch palpatorisch nachgewiesen werden konnte. In einem Fall wurde aufgrund eines reinen Mammographie-Befundes eine blinde Stanzbiopsie ausgeführt.

5.2. Verteilung nach US-Klassifikation

US-Klassifikation	Summe	Prozent
Solider US-Befund	731	34.3
Suspekter US-Befund	548	25.7
Zystischer US-Befund	516	24.2
Mastopathiebezirk	184	8.6
Blander US-Befund	115	5.4
US-Befund nicht eruierbar	39	1.8
Gesamtergebnis	2133	100%

Tabelle 2: Einteilung nach Ultraschallbefund (Suspekt (abklärungsbedürftig, maligne))

731 solide US-Befunde machten mit 34.3% die Mehrheit aus. In 548 Fällen (25.7%) lag ein suspekter Ultraschallbefund vor (karzinomverdächtige und abklärungsbedürftige Läsionen). Durch die Ultraschalluntersuchung konnte 516-mal ein zystischer Befund erfasst werden (24.2%) gefolgt von mastopathischen Bezirken. Tastbefunde ohne Ultraschallkorrelat kamen wesentlich seltener vor. In 39 Fällen war lediglich eine leichte Architekturstörungen sonographisch dokumentiert.

5.3. Verteilung nach Punkteur und Entwicklung

Das Brust-Zentrum Seefeld startete im September 2001 mit Punkteur A und B. Im Laufe der Zeit stiessen zwei zusätzliche Untersucher zum Team dazu (Punkteur C und D).

Abhängig vom Untersucher zeichnete sich im Verlauf der letzten 3 Jahre folgende Entwicklung ab: (Graphik nach Abzug aller zystischen Befunde).

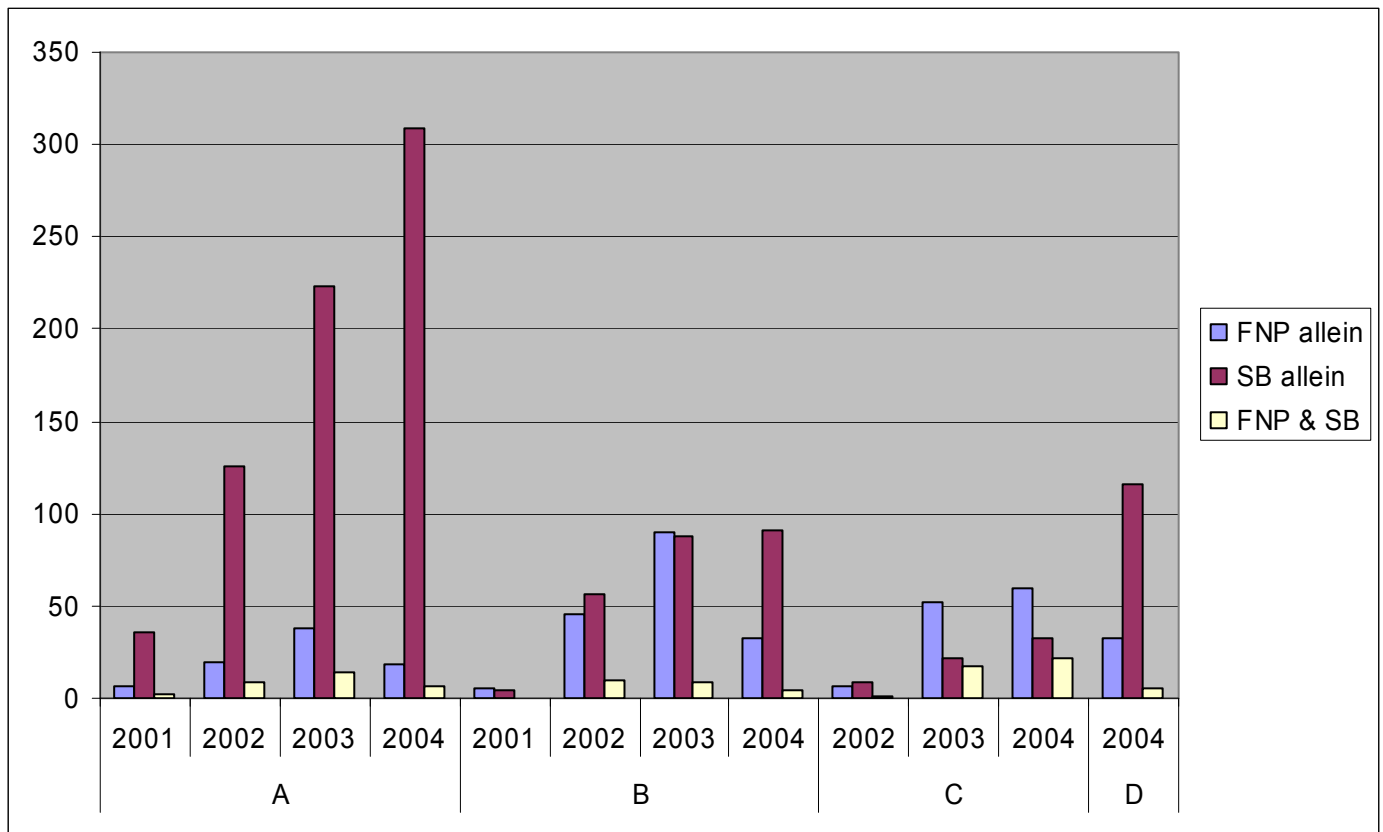


Diagramm 1: Untersucherabhängige Punktionstechnik im Verlauf

Wie aus der Graphik zu entnehmen ist, nahm im Verlauf der Zeit die Anzahl Punktionen bedeutend zu. Von anfänglich 449 Punktionen (2001/2002) stieg die Anzahl über 708 (2003) auf 976 Punktionen im Jahr 2004. Tendenziell nahm die Anwendung der Stanzbiopsie bei allen Untersuchern deutlich zu.

Wie die Präferenzen der ersten beiden Punkteure deutlich machen, nahm der Gebrauch der Feinnadelpunktion nach einer anfänglichen Steigerung im 2003 im darauf folgenden Jahr bereits wieder deutlich ab.

Die simultane Durchführung beider Verfahren wurde relativ selten benützt, am häufigsten bei Punkteur C.

5.4. Feinnadelpunktion (FNP) und Stanzbiopsie (SB)

5.4.1. Feinnadelpunktion und Stanzbiopsie im Vergleich

In der vorliegenden Tabelle und Graphik werden die separat durchgeführten Feinnadelpunktionen und Stanzbiopsien aufgeführt.

	FNP	SB
Benigne	789	757
Benigne, Atypien	9	*4
Suspekt	4	0
Maligne	24	**369
Nicht repräsentativ	73	0
Gesamtergebnis	899	1130

Tabelle 3: FNP versus SB (*Benigne mit Atypien (benign, uncertain); ** Maligne inkl. Verdacht auf Malignität (suspicious of malignancy))

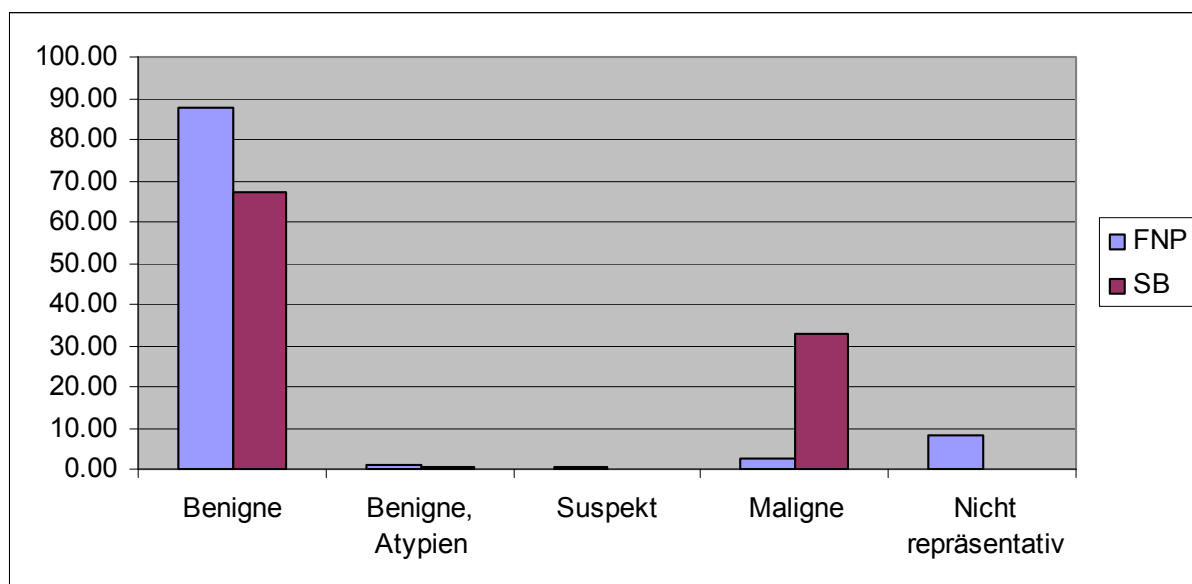


Diagramm 2: FNP und SB im Vergleich

Die Mehrheit der Punktionen war gutartig. Bei der Stanzbiopsie machten die gutartigen Biopsieresultate 67% aus, gefolgt von den malignen mit 33%. Suspekte und nicht-repräsentative Resultate kamen lediglich bei Feinnadelpunktionen vor.

5.4.2. Simultane Durchführung von Feinnadelpunktion und Stanzbiopsie

	Beurteilung des FNP- Anteils	Beurteilung des SB- Anteils	Kombinierte Beurteilung FNP & SB
Benigne	68	75	69
Benigne, Atypien	7	1	7
Suspekt	4	0	0
Maligne / Verdacht auf Malignität*	15	28	28
Nicht repräsentativ	10	0	0
Gesamtergebnis	104	104	104

Tabelle 4: 104 Fälle mit simultaner Durchführung von FNP und SB

(*Zur Klassifikation „Verdacht auf Malignität“ zählen Läsionen wie ADH und LN)

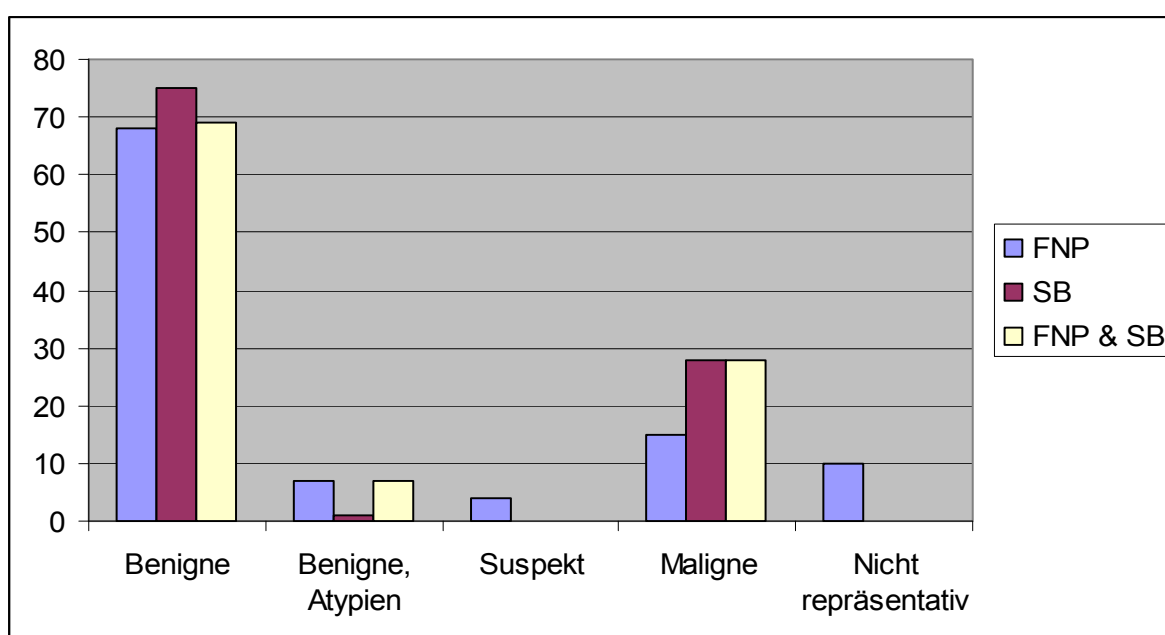


Diagramm 3: FNP-Anteil und SB-Anteil im Vergleich bei simultaner Durchführung

Die Anwendung eines kombinierten Punktionsverfahren wurde 104-mal dokumentiert; 103 Brustläsionen und ein Lymphknotenbefund. Alle 104 Stanzbiopsien waren repräsentativ und diagnostisch. Von 104 Feinnadelpunktionen waren 10 (9,6%) nicht repräsentativ, die Diagnose ergab sich aus der histopathologischen Begutachtung. Bei 75 benignen Histologien zeigten 8 (10,7%) korrespondierende Feinnadelaspirate ein nicht repräsentatives Ergebnis. Bei 7 FNP zeigte die zytologische Aufarbeitung benigne Zellen mit Atypien. Retrospektiv waren die festgestellten Atypien bei den benignen Zytologie-Resultaten in 6 von 7 Fällen (85,7%) auf Zellartefakte zurückzuführen. Bei 22 stanzbiopsisch diagnostizierten invasiven Karzinom-Fällen war die Zytologie in 8 Fällen diagnostisch nicht ausreichend: suspekt (4), benigne (2), benigne mit Atypien (1), nicht-repräsentativ (1). 5 ADH wurden durch die FNP nicht erfasst, ein DCIS ergab in der FNP maligne Zellen.

5.5. Feinnadelpunktion

5.5.1. Verteilung nach zytologischer Klassifikation

Die Entnahme von 1003 Feinnadelpunktionen aus Brust- und Lymphknoten-Befunden ergab folgende Verteilung:

Zytologie-Klassifikation	Brust (n=961)	LK (n=42)	Prozent
<i>Benigne</i>		857	85.4
Benigne ohne Atypien	628	18	
FNP ohne zytologische Untersuchung	158	0	
Entzündung	39	1	
Verdacht auf papilläre Neoplasie	13	0	
<i>Benigne, Atypien</i>		16	1.6
Benigne, Atypien	16	0	
<i>Suspekt</i>		8	0.8
Suspekt	8	0	
<i>Maligne</i>		39	3.9
Maligne	26	13	
<i>Nicht repräsentativ</i>		83	8.3
Ungenügend Material	58	9	
Schlecht erhaltenes Material	15	1	
<i>Gesamtergebnis</i>		1003	100%

Tabelle 5: FNP total aus Brust- und Lymphknoten: Zytologie-Ergebnisse (LK=Lymphknoten)

Mit 85,4% waren mehrheitlich benigne Feinnadelpunktionsresultate vorhanden. 158 benigne Zysten wurden punktiert und deren Inhalt –weil klar und unauffällig- verworfen. Von 1003 Feinnadelpunktionen wurden 39 zytologisch als maligne und 8 als suspekt bewertet. Mit 8.3% war die Anzahl der nicht verwertbaren Befunde unbefriedigend hoch; hierbei handelte es sich überwiegend um Punktate mit zu wenig Zellmaterial (67). Ausserdem wurden 16 zweifelhafte Befunde mit Atypien erhoben.

5.5.2. Verteilung nach nicht repräsentativen Feinnadelpunktionen

Zytologie-Ergebnisse	Jahr			
	2001	2002	2003	2004
Nicht repräsentativ	0	18 (9,5%)	35 (9.4%)	30 (7.2%)
Repräsentativ	27	171	338	384
Gesamtergebnis	27	189	373	414

Tabelle 6: Nicht repräsentative FNP aus Brust- und Lymphknoten im Verlauf

Bei 83 Feinnadelpunktionen, die an Brust- und Lymphknotenbefunden durchgeführt wurden, musste das Aspirat als nicht repräsentativ qualifiziert werden. 10 (12%) waren nicht aussagekräftige Lymphknotenzytologien. Im Laufe der Zeit war eine leichte Besserung zu verzeichnen, indem die Rate von 9.5% auf 7.2% gesenkt werden konnte.

5.5.3. FNP-Zytologien der Brust in Beziehung zur definitiven Operationshistologie

Insgesamt wurden 858 Feinnadelaspirate aus Läsionen der Brust entnommen.

(Tabelle nach Abzug der FNP im Rahmen der kombinierten Punktion mit SB)

FNP-Zytologie	Operationshistologie			Keine Operation	Summe
	Benigne	Invasives Karzinom	ADH		
Benigne	26	3	1	741	771
Benigne, Atypien	3	3		3	9
Nicht repräsentativ	6	3	1	53	63
Maligne		9	0	2	11
Suspekt	2	1	0	1	4
Gesamtergebnis	37	19	2	800	858

Tabelle 7: FNP allein der Brust: Zytologie versus Operationshistologie

Die FNP-Untersuchung ergab 843 benigne und nicht repräsentative Zytologien. 46 Operationshistologien wurden mittels ultraschallgesteuerter VB oder offener Biopsie erstellt. 9 invasive Mammakarzinome und zwei atypisch duktales Hyperplasien resultierten aus der nachfolgenden operativen Histologie.

In 15 von 858 Fällen zeigte die FNP ein suspektes resp. malignes Zellbild. Die in 10 Fällen konsekutiv durchgeführte Exzision ergab die Diagnose eines invasiven Karzinoms. Zwei suspekten Zytologien zeigten postoperativ lediglich benignes Gewebe, in einem Fall bestand der Verdacht auf ein Tumorreizidiv. Bei 2 Patientinnen (3 FNP) wurde der Verdacht auf ein Rezidiv durch die suspekten/maligne Zytologie erhärtet und ein konservativer Therapieweg eingeschlagen. Ein sonographischer Verdacht auf ein Fibroadenom wurde aufgrund einer suspekten Zytologie durch eine Stanzbiopsie weiterführend abgeklärt. Diese bestätigte das Fibroadenom und eine Operation konnte verhindert werden.

5.6. Stanzbiopsie

5.6.1. Verteilung nach histologischer Klassifikation

Gesamthaft wurden 1234 Stanzbiopsien aus Brust- und Lymphknotenbefunden entnommen. Die vorliegende Tabelle stellt die erhaltenen Histologie-Resultate dar.

Histologische Klassifikation	Brust (n=1181)	LK (n=53)	Prozent
<i>Benigne</i>		832	67.4
Benigne ohne Atypien	769	27	
Papillom	18	0	
Entzündung	15	1	
Phylloidtumor	2	0	
<i>Benigne, unklar/mit Atypien</i>		5	0.4
Benigne mit Atypien	2	0	
Flache epitheliale Hyperplasie (FEA)	3	0	
<i>Verdacht auf Malignität</i>		25	2.0
Atypisch duktale Hyperplasie (ADH)	20	0	
Lobuläre Neoplasie (LN)	5	0	
<i>Maligne</i>		372	30.2
Invasives Karzinom	314	23	
DCIS	29	0	
Malignes Lymphom	3	2	
Sarkom oder maligner Phylloidtumor	1	0	
<i>Gesamtergebnis</i>		1234	100%

Tabelle 8: Stanzbiopsien aus Brust- und Lymphknoten: Histologie-Ergebnisse

Benigne Histologie-Resultate ohne Atypien waren mit 67.4% in der überwiegenden Mehrheit vorhanden. Es wurden vorwiegend Mastopathien, Fibroadenome, Parenchym oder Fettgewebe diagnostiziert. Zudem waren 18 Papillome und 15 Mastitiden vorhanden.

In 372 Fällen (30.2%) gelang mit der Stanzbiopsie der Nachweis einer malignen Histologie.

Von 347 malignen Brustbiopsien ergab die histopathologische Begutachtung 314-mal ein invasives Mammakarzinom und 29-mal ein DCIS. Zudem wurden 3 maligne Lymphome und ein Sarkom nachgewiesen. Die Gruppe mit Verdacht auf Malignität war mit 2% bedeutend seltener anzutreffen, so gelang in 25 Fällen der Nachweis einer ADH/LN. In 25 Stanzbiopsien (Lymphknoten der Axilla) konnten Metastasen eines Mammakarzinoms respektiv in 2 Fällen eines Non-Hodgkin-Lymphoms dargestellt werden.

5.6.2. Benigne SB-Histologien der Brust in Beziehung zur Operationshistologie

Am Brust-Zentrum wurden in diesem Zeitraum 1181 Stanzbiopsien (103 mit gleichzeitiger FNP) an Brustbefunden durchgeführt. 809 (68%) Histologien erwiesen sich als gutartige Befunde. Hinweise auf Malignität waren in den übrigen 372 (32%) Stanzbiopsien vorhanden. Die Stanzbiopsie bietet eine zuverlässige Methode zur histologischen Sicherung eines unverdächtigen Brustbefundes, bei den wenigsten liegt dennoch die Indikation zur Entfernung der Läsion vor. Von 809 benignen Stanzbiopsien, wurden 123 Operationsdiagnosen (VB und offene Biopsie) erarbeitet. Aufgrund der benignen Diagnostik war eine offene Biopsie nur bei wenigen Frauen erforderlich, bzw. nur wenige Patientinnen wünschten eine operativ-histologische Abklärung.

In der folgenden Tabelle werden die Histologien der 123 benignen Stanzbiopsien in Beziehung zur konsekutiv operativ-histologischen Abklärung gestellt. Zusammengefasst sind diejenigen Operationsdiagnosen, welche durch eine offene Biopsie oder mittels Mammotome handheld -im Sinne einer therapeutischen Entfernung- gewonnen wurden.

SB-Histologie	Operationshistologie	Jahr				Summe
		2001	2002	2003	2004	
<i>Benigne</i>						120
Benigne ohne Atypien	Benigne ohne Atypien	3	18	24	32	77
	DCIS		3	7	2	12
	Invasives Karzinom		1	4	1	6
	Papillom		1		1	2
	Lobuläre Neoplasie (LN)			1	1	2
	Phylloidtumor				1	1
	Flache epitheliale Hyperplasie			1		1
	Entzündung			1		1
	Atypisch duktales Hyperplasie		1			1
Summe		3	24	38	38	103
Papillom	Papillom		1	7	3	11
	Lobuläre Neoplasie (LN)				1	1
Summe			1	7	4	12
Entzündung	Entzündung		1	1	1	3
Summe			1	1	1	3
Phylloidtumor	Benigne ohne Atypien				1	1
	Phylloidtumor			1		1
Summe				1	1	2
<i>Benigne, Atypien</i>						3
Benigne mit Atypien	Benigne ohne Atypien			1		1
Summe				1		1
Flache epitheliale Hyperplasie	Benigne ohne Atypien		1		1	2
Summe			1		1	2
<i>Gesamtergebnis</i>		3	27	48	45	123

Tabelle 9: Benigne Stanzbiopsiehistologien der Brust : Stanzbiopsie versus Operationshistologie

Das Operationshistologie bestätigte in 101 von 123 Fällen den benignen Befund, 92-mal war die SB mit dem korrespondierenden Operationspräparat identisch. Bei 16 Läsionen verfehlte die SB die richtige Schlussdiagnose: DCIS (12), LN (3), ADH (1).

In 6 von 123 Operationspräparaten erwies sich der Befund dennoch als invasives Karzinom. Verglichen mit dem Zeitraum 2001-2003, in welchem in 6.4% (5/78) ein falsch benignes Punktionsresultat gefunden wurde, war im Jahr 2004 nur ein invasives Karzinom (2.2%) durch die präoperative Stanzbiopsie nicht nachgewiesen worden.

5.6.3. Maligne SB-Histologien der Brust in Beziehung zur Operationshistologie

Von 372 Biopsieuntersuchungen mit Hinweis auf Malignität konnten 348 Histologien aufgrund der verfügbaren Operationsdiagnosen weiterverfolgt werden.

Die Lobuläre Neoplasie (LN) gilt heute als Malignitätsindikator und hat den ehemaligen Begriff LCIS ersetzt. Die ADH wird als Vorläufer des DCIS bzw. bei einer Grösse über 3mm als kleines DCIS betrachtet .

SB-Histologie	Operationshistologie	Jahr				Summe
		2001	2002	2003	2004	
<i>Verdacht auf Malignität</i>						21
Atypisch duktale Hyperplasie	Benigne ohne Atypien			2	1	3
	DCIS			1	3	4
	Invasives Karzinom	3		1	3	7
	Atypisch duktale Hyperplasie	1		1	2	4
Summe		4	5	9		18
Lobuläre Neoplasie (LN)	Invasives Karzinom				1	1
	Lobuläre Neoplasie (LN)	1			1	2
Summe		1			2	3
<i>Maligne</i>						327
Invasives Karzinom	Invasives Karzinom	14	51	100	133	298
Summe		14	51	100	133	298
DCIS	Benigne ohne Atypien			1		1
	DCIS	1	3	3	6	13
	Invasives Karzinom	2	3	1	6	12
Summe		3	6	5	12	26
Malignes Lymphom	Malignes Lymphom			2		2
Summe				2		2
Sarkom/maligner Phylloidtumor	Sarkom/maligner Phylloidtumor		1			1
Summe			1			1
<i>Gesamtergebnis</i>		17	63	112	156	348

Tabelle 10: Maligne Stanzbiopsiehistologien der Brust: Stanzbiopsie versus Operationshistologie

Eine genaue Übereinstimmung zwischen Stanz- und Operationshistologie fand sich in 320 der 348 Diagnosen. In 12 von 26 DCIS-Fällen (46%) konnte am Operationspräparat der Übergang in ein invasives Stadium dargelegt werden. Von 18 stanzbiologisch erfassten atypisch duktalem Hyperplasien (ADH) erwiesen sich 4 als DCIS und 7 als invasives Karzinom. Eine LN stellte sich intraoperativ als invasives lobuläres Karzinom heraus. Folglich musste in 24 von 348 Stanzbiopsien (DCIS(12), ADH(11), LN(1)) ein Upgrading - die Klassifikation der histologischen Diagnose in eine höhere Stufe - vorgenommen werden. 3 ADH und ein DCIS waren in der definitiven Biopsie nicht mehr vorhanden und wurden durch die Stanze bereits vollständig entfernt.

5.6.4. Unterschätzungen in der Stanzbiopsie

Insgesamt stellten wir mit unseren 1181 Stanzbiopsien der Brust bei 46 von 471 operativ abgeklärten Fällen eine Unterschätzung fest:

SB-Histologie	Operationshistologie	
Benigne	ADH	1
	LN	3
	DCIS	12
	Invasives Karzinom	6
ADH	DCIS	4
	Invasives Karzinom	7
LN	Invasives Karzinom	1
DCIS	Invasives Karzinom	12
Summe		46

Tabelle 11: Unterschätzungen im Rahmen der Stanzbiopsie im Vergleich zur Operationshistologie

301 von 471 Stanzbiopsien wurden als invasiv maligne bewertet, bei 170 nicht invasiv maligne eingestuften SB, welche konsekutiv einer Operation unterzogen wurden, lagen 46 Unterschätzungen vor (27.1%).

Von den 686 operativ nicht weiter abgeklärten benignen SB der Brust ist lediglich ein einziger Fall bekannt geworden, bei welchem anlässlich der vorgesehenen Nachkontrolle nach Abschluss des Studienzeitraumes nochmals eine Stanzbiopsie - mit diesmal maligner Histologie - vorgenommen wurde. Eine systematische Nachfrage wurde jedoch in diesen Fällen nicht vorgenommen.

5.7. Lymphknoten

5.7.1. Verteilung nach Lymphknotenpunktionen

Lymphknoten	Jahr	Punktionstechnik			
		FNP & SB	FNP	SB	Summe
<i>Level I Summe</i>		1	36	50	87
Level I	2002		1	1	2
	2003		19	5	24
	2004	1	16	44	61
<i>Level II Summe</i>					0
<i>Level III Summe</i>			1		1
Level III	2004		1		1
<i>Gesamtergebnis</i>		1	37	50	88

Tabelle 11: Punktionen Lymphknoten Level I /II/ III

Gesamthaft wurden 94 Punktionen durchgeführt, mehrheitlich aus Level I-III. In wenigen Fällen wurden juguläre und supraklavikuläre Lymphknoten abgeklärt. In der Tabelle 11 figurieren lediglich die 88 Lymknotenpunktionen, welche auf Höhe Level I, II und III durchgeführt wurden. Neben Lymphknotenmetastasen, waren reaktive Veränderungen und Entzündungen die häufigsten Diagnosen, Lymphome kamen selten vor. 79.2% aller Lymphknotenpunktionen wurden im 2003 mit der feinen Nadel durchgeführt. Der Wechsel zugunsten der Stanzbiopsie ist bereits im darauf folgenden Jahr ersichtlich.

5.7.2. Lymphknotenpunktionsergebnisse in Beziehung zur Operationshistologie

	Operationshistologie	FNP	SB
Benigne FNP / SB	Benigne	2	8
	Maligne	2	7
Maligne FNP / SB	Maligne	7	22
Nicht repräsentative FNP / SB	Benigne	0	0
	Maligne	4	0
<i>Gesamtergebnis</i>		15	35

Tabelle 12: Lymphknotenpunktionsergebnisse im Vergleich zur Operationshistologie

Die Daten der Lymphknotenpunktion einschliesslich der korrespondierenden Operationsdiagnose liegen in folgenden Fällen vor. Bei malignem Punktionsergebnisse bestätigte die Operationshistologie in allen Fällen das Vorhandensein einer Malignität (27 Karzinome, 2 Lymphome). In 46.7% (7/15) konnte trotz Anwendung der Stanzbiopsie die

Lymphknotenmetastase nicht vorzeitig erfasst werden. Nicht repräsentative Resultate kamen nur bei der FNP vor, in allen vier Fällen war die Histologie maligne.

6. Diskussion

6.1. Bildgebung

Mit der Einführung der Screening-Mammographie wurde eine verbesserte Erkennungsrate von Mammatumoren und eine signifikante Senkung der Mortalität für Brustkrebs-Patienten erzielt. Allerdings können apparatebedingt nicht alle Veränderungen erfasst werden. Schwierigkeiten können u.a. durch das dichte Brustgewebe junger Frauen entstehen. Die Untersuchungstechnik mit Kompression der Brustdrüse für ein optimales radiologisches Bild ist wegen Schmerzen unbeliebt und die unvermeidbare Strahlenbelastung ein zusätzlicher Grund für eine zurückhaltende Haltung. In vielen Fällen, bei denen die Mammographie keine optimale Diagnose ermöglicht, kann die Mammasonographie eine zusätzliche Möglichkeit zur Kontrolle des Brustdrüsengewebes darstellen. Die Mammasonographie wurde bisher zur Differenzierung von zystischen und soliden Brustbefunden eingesetzt. Fortschritte in der sonographischen Untersuchungstechnik machen aufgrund von Strukturunterschieden den Rückschluss auf die Dignität des Befundes möglich. Bei einem klinischen Tastbefund ermöglicht die Sonographie besser als die Mammographie eine direkte Korrelation zwischen dem klinischen und bildgebenden Befund. Die Sonographie wird heute als wichtige Ergänzung zur Mammographie von palpablen und nicht-palpablen Brustbefunden empfohlen. Auch der Aussagekraft der Sonographie sind jedoch Grenzen gesetzt. So ist bei erhöhtem Fettgehalt der Brust der Nachweis und die Interpretation von Brustveränderungen schwierig. Mikrokalk ist höchst selten sonographisch nachweisbar.

In einer Studie von Degenhardt et al.^{xi} wurde die Aussagekraft der Mammographie und Mammasonographie zur Beurteilung von Mammaläsionen überprüft. 225 Patientinnen mit 255 Befunden in der Brust wurden vor der offenen Biopsie mit der Mammographie und der Mammasonographie beurteilt. Beide Verfahren wurden von unterschiedlichen Untersuchern durchgeführt. Von insgesamt 142 Mammakarzinomen wurden 120 (84,5%) durch die Mammographie und 117 (82,4%) durch die Mammasonographie richtig eingestuft. Die Fehleinschätzung mittels Sonographie bezog sich vorwiegend auf Kalkherde und in-situ Karzinome. Mit der Sonographie wurden 12 Karzinome erfasst, die mammographisch nicht erkannt wurden. Bei den 113 homogenen benignen Befunden zeigte sich eine richtige Einschätzung mit der Mammographie in 51 Fällen, mit der sonographischen Technik in 78 Fällen. Für beide Verfahren in Kombination ergab sich für die Beurteilung von malignen Befunden in der Brust eine Übereinstimmung mit der Histologie in 93%. Folglich erbrachten

in der Beurteilung von malignen Befunden beide Methoden fast gleiche Ergebnisse und der kombinierte Einsatz beider Verfahren wurde empfohlen.

Die Sonographie beruht auf der Transmission von Schallwellen und erlaubt als dynamisches Verfahren eine dreidimensionale Evaluation des Befundes durch den Untersucher. Klinik und Zeitverlauf sind in der Beurteilung der Dignität unerlässlich. Die nachträgliche Befundung der Bilder ohne gleichzeitige Palpation entspricht nicht den optimalen Bedingungen. Die Aussagekraft ist unter diesen Umständen eingeschränkt und eine nähere Analyse in Kenntnis der Diagnose unmöglich. Aus diesem Grund wurde in dieser Arbeit eine Ultraschall-Einteilung erstellt, die zwar der offiziellen BIRADS-Ultraschall-Klassifikation sehr nahe kommt, aber nicht exakt übereinstimmt. Zysten, Fibroadenome und Karzinome waren in den meisten Fällen anhand ihrer sonographischen Eigenschaften und mit Hilfe der dokumentierten klinischen Daten identifizierbar. Je grösser der Sonographiebefund war, desto einfacher war die Differenzierung zwischen einer benignen und malignen Läsion. Schwieriger erwiesen sich kleine, unscharfe Befunde, die nicht eindeutig klassifiziert werden konnten und deshalb als abklärungsbedürftig und ‚suspekt‘ eingestuft wurden. Die Differenzierung zwischen einer klaren Zyste und einem soliden Befund ist in der Regel anhand der Sonographie möglich. In einigen Fällen konnte jedoch lediglich eine Vermutung angestellt werden: So war die Unterscheidung zwischen einem soliden Befund und einer Zyste mit eingedicktem Sekret nicht immer möglich. Ausserdem konnte eine Zyste mit hoher Dichte ein intrazystisches Karzinom kaschieren. Die Feinnadelpunktion erwies sich in solchen Fällen als die schnelle und kostengünstigere Variante.

Anfang 2005 wurde am Brust-Zentrum Seefeld die offizielle BIRADS-US-Klassifikation in die Computermaske des Informationssystems (ADJUMED) integriert. Fortan werden die Daten durch den Untersuchenden selbst prospektiv erfasst. Das System ermöglicht eine Darstellung sämtlicher Schritte in der Abklärung von Brustveränderungen (Tripeldiagnostik) auf eine übersichtliche Art und Weise. Die relevanten Informationen werden direkt auf das Auftragsformular der Pathologie übertragen. So können Klinik, Sonographie- und Mammographie-Befunde mit den Pathologieresultaten direkt verglichen und Diskrepanzen rechtzeitig erkannt werden.

6.2. Ultraschall der Axilla

Ist der Befall der Axilla präoperativ bekannt, hat dies Konsequenzen in der Wahl des chirurgischen Vorgehens. Die palpatorisch positive Axilla stellt heute vielenorts noch eine Kontraindikation für die Sentinel-Lymphonodektomie dar. Der Palpationsbefund ist aber in bis zu 30% der Fälle mit pathologischem Palpationsbefund falsch positiv. Andererseits kann

die Palpation in einem ähnlich hohen Prozentsatz falsch negativ ausfallen. Die Sonographie stellt die ideale Zusatzuntersuchung zur Palpation dar und erlaubt eine zuverlässigere Einteilung der Lymphknoten in die Kategorien positiv beziehungsweise negativ. Normale Lymphknoten stellen sich in der Sonographie oval dar, weisen einen Fettgewebshilus auf und haben eine schmale Kapsel mit abgerundeter regelmässiger Begrenzung. Manche Lymphknotenmetastasen lassen sich leicht sonographisch identifizieren. Die Lymphknoten sind dann entrundet, verlieren mit zunehmender Grösse ihren Fettgewebshilus und haben einen Kapseldurchmesser von mehr als 2.3 mm.^{xii}

Für die zweifelhaften Fälle eignet sich die Punktion, welche mit der feinen Nadel oder der Stanze durchgeführt werden kann. Fällt der Nodalstatus in der Punktionsabklärung pathologisch aus, wird auf eine Sentinel-Lymphonodektomie verzichtet und die axilläre Lymphonodektomie direkt angegangen. Auf diese Weise werden falsche Hoffnungen vermieden und unnötige Kosten erspart. Andererseits kann bei negativem Punktionsresultat auch im Falle einer palpatorisch positiven Axilla eine Sentinel-Lymphonodektomie vorgenommen werden.

6.3. Punktionstechnik: Feinnadelpunktion oder Stanzbiopsie ?

Die FNP hat beim erfahrenen Untersucher ihren klaren Stellenwert. Für die Anwendung der FNP spricht, dass die Läsion durch einen einzigen Einstich fächerförmig punktiert werden kann. Die Methode ist wenig invasiv, schmerzarm und mit einer niedrigeren Komplikationsrate behaftet. Das Verfahren kann rasch und günstig durchgeführt werden und ein Resultat liegt schnell vor. Klinisch und radiologisch gutartige Befunde sowie symptomatische Zysten stellen Indikationen für eine FNP dar. Zudem wird dieses Verfahren bei antikoagulierten Patienten eingesetzt.

Hauptargument gegen die FNP ist die hohe Rate an nicht repräsentativen Resultaten. In unserer Untersuchung konnten 8.3% der FNP nicht zur Klärung der Brust- und Lymphknotenläsion beitragen, da entweder nicht verwertbare oder zellarme Befunde vorlagen. Die Zahlen des Brust-Zentrums liegen im Rahmen der von der EUSOMA (European Society of Mastology) verfassten Richtlinien, welche bei bildgebungsgesteuerter Punktion eine Insuffizienzrate von unter 15% verlangt.ⁱⁱⁱ

Obwohl die Feinnadelpunktion in den Händen eines erfahrenen Punkteurs eine Sensitivität von bis zu 98% und Spezifität von 97% erreicht, tritt sie vor allem bei suspekten Brustbefunden zunehmend in den Hintergrund.^{xiii} Neben der starken Untersucherabhängigkeit kann mittels FNP nicht zwischen einem invasiven respektiv nicht-invasiv wachsenden Karzinom unterschieden werden. Dies spielt bei der individuellen

Therapieplanung jedoch eine entscheidende Rolle. Bei der Planung einer Sentinellymphknotenbiopsie sollte deshalb mit Vorteil bei klinisch und mammographisch nicht eindeutigen Brustbefunden eine präoperative Stanze durchgeführt werden. Ebenso sollte vor einer neoadjuvanten Chemotherapie eine histologisch gesicherte Diagnose vorliegen. Die Stanzbiopsie wurde Mitte der 90er Jahren zur präoperativen Abklärung von Brustbefunden eingeführt. Doch auch die Qualität der Stanzbiopsie ist abhängig von der Erfahrung des untersuchenden Arztes und falsch-negative Resultate kommen - wenn auch seltener - ebenso bei der Stanzbiopsie vor. Als Nachteile der Stanzbiopsie sind zu nennen: das geringgradig erhöhte Risiko eines Hämatoms, die vermehrte Gewebetraumatisierung, die höhere technische Schwierigkeit und die etwas höheren Kosten.^{xiv}

In den letzten Jahren wurden in der Diagnostik von Brusterkrankungen wesentliche Fortschritte erzielt, so werden immer häufiger Läsionen in einem vorklinischen Stadium entdeckt. Nicht-palpable Läsionen präsentieren sich im Allgemeinen als Mikrokalzifikationen oder Dichte- und Strukturveränderungen. Finden sich verdächtige Kalkablagerungen, ist die Stereotaxie vorzuziehen. Da Mikrokalk mit intraduktalen Prozessen assoziiert ist, ist bei Fehlen eines US-Korrelates die stereotaktische Vakuumbiopsie in diesen Situationen deutlich überlegen.^{xv} Bei nicht-palpablen Läsionen ist die FNP mit einer Sensitivität von 44-92% behaftet, wogegen die Zahlen bei der Stanzbiopsie unter Bildgebung zwischen 85-99% liegen.^{vi}

6.4. Simultane Feinnadelpunktion und Stanzbiopsie

In einer prospektiven Studie von Chuo und Corder^{xvi} wurde die simultane Durchführung von Feinnadelpunktion und Stanzbiopsie an klinisch palpablen Brustbefunden beschrieben und die diagnostische Aussagekraft beider Verfahren miteinander verglichen. Sofern ein sonographisches Korrelat vorlag, wurde ultraschall-gestützt punktiert.

Von 41 benignen Histologien zeigten 17 korrespondierende Feinnadelaspirate (41.5%) ein nicht-repräsentatives Ergebnis. Zwar stimmten sämtliche malignen Zytologien mit den jeweiligen malignen Stanzbiopsie-Resultaten überein, die Stanzbiopsie bewies aber in der Diagnose von Brustkrebs eine höhere Treffsicherheit. In 19 stanzbiopsisch diagnostizierten Karzinom-Fällen (21.8%) war das Zytologie-Ergebnis diagnostisch nicht ausreichend: suspekt (12), benigne (2) bzw. nicht-repräsentativ (5).

Am Brust-Zentrum Seefeld wurden 104 kombinierte Punktionen durchgeführt, 103 (99%) an der Brust und 1 an einem Level I LK. Alle 104 Stanzbiopsien waren repräsentativ und

diagnostisch. Von 104 Feinnadelpunktionen waren 10 (9,6%) nicht repräsentativ, die Diagnose wurde in allen Fällen histologisch gesichert. Von 75 benignen Histologien zeigten 8 (10,7%) korrespondierende Feinnadelaspirate ein nicht repräsentatives Ergebnis, bei 6 FNP waren in der zytologische Aufarbeitung neben benignen Zellen Atypien vorhanden. Retrospektiv waren die festgestellten Atypien bei den benignen Zytologie-Resultaten in 6 von 7 Fällen (85,7%) auf reine Zellartefakte zurückzuführen und eine weiterführende diagnostische Untersuchung blieb angesichts des unauffälligen, gutartigen Stanzbiopsiebefundes erspart.

Bei 22 stanzbiopsisch diagnostizierten invasiven Karzinom-Fällen war das Zytologie-Ergebnis diagnostisch nicht ausreichend: suspekt (4), benigne (2), benigne mit Atypien (1), nicht-repräsentativ (1). 5 ADH wurde durch die Feinnadelpunktion nicht erfasst, ein stanzbiopsisch nachgewiesenes DCIS zeigte auch in der FNP maligne Zellen.

Ein Vergleich mit den unter Studienbedingungen gewonnenen Resultaten von Chuo et al. ist nur bedingt möglich. Die Anwendung eines kombinierten Punktionsverfahrens wurde am Brust-Zentrum aus unterschiedlichen Gründen nicht systematisch, sondern u.a. bei „schwierigen“ Befunden veranlasst. Die Entscheidung, beide Techniken für eine Gewebeentnahme zu benützen war zudem sehr vom Untersuchenden abhängig. Massgebliche Faktoren waren hierbei das Alter der Patientin und die klinische Verdachtsdiagnose, Grösse und Lage der Läsion und Vorliegen von Mikroverkalkungen. Aus den Krankengeschichten des Brust-Zentrums waren unter anderem folgende Beweggründe zu entnehmen:

Gewebszylinder wurden wenn möglich unter permanenter Ultraschall-Sicht aus verschiedenen Arealen des Befundes entnommen. In einigen Fällen war die Realisierung der Stanzbiopsie aufgrund des derben Gewebes jedoch schwierig, so dass bei unzureichender Probeentnahme eine Feinnadelpunktion im Anschluss an die Stanzbiopsie durchgeführt wurde. Auf diese Weise wurde sichergestellt, dass im Falle eines nicht repräsentativen Histologie-Ergebnis ein diagnostisches Resultat in kürzester Zeit vorlag. Retrospektiv erwies sich die Feinnadelpunktion als hilfreiche Zusatzuntersuchung. Die Stanzbiopsie erbrachte in allen Fällen trotz geringer Probe ein repräsentatives Resultat und stimmte mit der Feinnadelpunktion überein. Des weiteren spielte die Lokalisation des Befundes eine entscheidende Rolle. Bei erschwertem Zugang erwies sich die feine Nadel als das geeignetere Verfahren. Bei unklaren pozyklischen Ultraschall-Befunden mit sowohl zystischen als auch soliden Anteilen war das kombinierte Vorgehen hilfreich. Die FNP ermöglichte einerseits das Absaugen des zystischen Anteils und erbrachte ein zytologisches

Resultat, die Histologie andererseits bestätigte das zytologische Resultat und schloss maligne Papillomanteile mit grosser Sicherheit aus. In einigen Fällen war die sonographische Beurteilung des Befundes erst nach dem Absaugen der benachbarten Zyste eindeutig, so dass die Stanze im Anschluss durchgeführt wurde. Sofern die sonographische Differenzierung zwischen einer eingedickten Zyste und einem soliden Befund nicht möglich war, erwies sich die Feinnadelpunktion als sinnvoll: Im Falle einer Zyste wurde der Inhalt aspiriert und die aufwändigere Stanzbiopsie blieb erspart. Lag ein solider Befund vor, wurde die histologische Probeentnahme im Anschluss durchgeführt. Als Schlussfolgerung darf der gleichzeitige Einsatz beider Verfahren in der Abklärung von Brustknoten in Einzelfällen befürwortet werden. Insbesondere bei schwieriger Punktion und unzureichender Punktionsmenge wird das Risiko, ein falsch-negatives Resultat zu erhalten, durch das simultane Verfahren minimiert und eine offene Biopsie bleibt dank den Informationen erspart. Das korrekte Vorgehen bei einem zytologischen Befund setzt eine sinnvolle zytologische Einteilung voraus. 1996 wurde vom National Cancer Institut eine Empfehlung herausgegeben und eine zuverlässige Aussage über die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer Pathologie ist anhand dieser Klassifikation möglich: Bei einer atypischen Zytologie ist die Absicherung durch übereinstimmende Klinik und Bildgebung notwendig. Bei einer suspekten Zytologie ist jedoch eine Biopsie indiziert. Liegt kein klares Ergebnis vor oder lässt sich durch die Tripeldiagnostik keine Korrelation machen, sollte ebenfalls mit einer Biopsie weiter abgeklärt werden.^{xv}

6.5. Stanzbiopsie

Die Stanzbiopsie findet sowohl bei palpablen als auch bei nicht-palpablen Brustbefunden zunehmend Anwendung. Die Stanze zeigt - besonders unter sonographischer Führung - eine besonders hohe Rate aussagekräftiger Resultate. Durch die Stanzbiopsie können operative Probeexzisionen mit stationärem Aufenthalt vermieden werden. Aufgrund der Übereinstimmung zwischen benignem Befund in der Bildgebung und dem bioptisch gesicherten Histologie-Ergebnis kann auf eine offene Biopsie mehrheitlich verzichtet werden. Die stanzbiopsische Probeentnahme ist ferner für Patientinnen hilfreich, bei denen die Bildgebung zwar für einen benignen Befund spricht, die aber eine pathologische Abklärung einem abwartend kontrollierenden Vorgehen vorziehen. Die Entfernung eines unverdächtigen, benignen Befundes ist meistens nicht indiziert. Ein subjektiv störender Knoten, ein beobachtetes Grössenwachstum oder eine positive Familienanamnese bezüglich Brustkrebs können dennoch Anlass zur Entfernung des Befundes geben. Die Möglichkeit der

Exzision benigner Befunde mit einem minimal-invasiven Verfahren wie dem VB-handheld bietet bei diesem Indikationspektrum eine gute Alternative zur offenen Biopsie.

Die Abklärung suspekter Brustveränderungen erfolgt durch die Tripeldiagnostik mit klinischer Untersuchung, Bildgebung und interventioneller Diagnostik: Feinnadelpunktion (FNP), Stanzbiopsie (SB). Die meisten Brustläsionen erlauben eine sonographisch gesteuerte Stanzbiopsie. Dieses Verfahren ist schnell, preiswert und wenig belastend. Weitere Abklärungsschritte und der damit verbundene Zeitaufwand bleiben meist erspart. Lediglich bei mammographisch auffälligen Befunden (BIRADS III/IV) ohne sonographisches Korrelat wird die aufwändigere stereotaktische Vakuumbiopsie (SVB) eingesetzt.^{xvii}

6.5.1. Falsch negative Befunde in der Stanzbiopsie

Falsch-negative Befunde resultieren üblicherweise aus einer unzureichenden Probemenge oder einem Verfehlen des Herdbefundes bei der Punktion. Die Stanzbiopsie als minimal invasive diagnostische Methode bietet die Möglichkeit einer sicheren histologischen Abklärung. Voraussetzung ist, dass das Ergebnis der Stanzbiopsie repräsentativ ist für den Gesamtbefund.

Shah et al.^{xviii} nahm 27 falsch-negative Stanzbiopsien genauer unter die Lupe. Von 952 Biopsien resultierten 6 verpasste DCIS, 20 invasive Karzinome und 1 Lymphom. Atypien (ADH, ALH und LCIS) wurden zu den positiven abklärungsbedürftigen Pathologien gezählt. Die Rate falsch negativer Befunde betrug in dieser Studie 9.1%, was innerhalb der in der Literatur beschriebenen Prozentangaben (1-15%) liegt.^{xix, xx}

Zudem kam es bei ultraschall-gestützten Punktionen palpabler Brustbefunde deutlich seltener zu falsch-negativen Histologien (3.6%) verglichen mit 13.3% bei Punktionen ohne Ultraschall-Kontrolle. In der Studie wiesen alle verpassten Karzinome radiologische Auffälligkeiten auf: In der Mehrheit der Fälle konnte die Stanze keine befriedigende Erklärung für den suspekten Brustbefund erbringen. Das Vorfinden von suspektem Mikrokalk in der Mammographie war in den restlichen Fällen histologisch nicht nachweisbar.

6.5.2. Diskrepante Befunde zwischen Stanzbiopsie und OP-Histologie am BZS: Sechs invasive Mammakarzinome

Verglichen mit der Operationshistologie wurden 6 invasive Mammakarzinome durch die Stanzbiopsie nicht erfasst.

Fall 1: Bei einer Läsion bestand initial ein Malignomverdacht: der klinische Befund, die Sonographie, Mammographie und die MR-Untersuchung waren hinweisend. Die

Durchführung der Stanzbiopsie war aufgrund des sehr derben Gewebes schwierig. Das Histologie-Ergebnis lautete: Fibrose und sklerosierende Adenose. Aufgrund der fehlenden Übereinstimmung zwischen Histologie und Bildgebung /Palpation wurde die Patientin operiert und das Karzinom entdeckt.

Fall 2: Aufgrund eines hochverdächtigen Tast- und Ultraschall-Befundes wurde die Stanzbiopsie verordnet. Da diese jedoch gutartig ausfiel, wurde zusätzlich mit dem Mammotome eine Probe entnommen und das Karzinom bestätigt.

Fall 3: Ähnlich erging es einer Patientin, bei welcher trotz suspekter Sonographie und Mammographie in der SB keine Malignität nachgewiesen werden konnte. Die US-gesteuerte VB wies das Vorliegen eines duktales Carcinoma in situ (DCIS) nach. Im definitiven Operationspräparat wurde eine Invasion des Tumors von 3mm entdeckt.

Fall 4: Wegen eines soliden US-Befundes wurde in einem weiteren Fall eine Mammographie durchgeführt. Diese erwies sich als unauffällig. Die Stanze ergab eine Fibrose. Da die Ätiologie des neu entstandenen Knoten unklar war, wurde sicherheitshalber eine Entfernung des Befunds empfohlen. Die Patientin entschied sich jedoch für ein abwartendes Verhalten und erschien zehn Monate später mit einem suspekten Tast- und Ultraschallbefund. Ein Karzinom wurde histologisch erkannt.

Fall 5: Aufgrund unklarer Mikroverkalkungen und Vorliegen von diversen Fibroseknoten wurde bei der fünften Patientin eine Stanzbiopsie durchgeführt, die lediglich die Fibrose bestätigte. Wegen unklarer Mikroverkalkungen entschied man sich für eine offene Biopsie. Die Diagnose lautete Lobuläres Carcinoma in situ mit fokalem Übergang in ein Karzinom.

Fall 6: Bei der letzten Patientin bestand beidseits ein hochgradiger Verdacht auf ein lobuläres Karzinom. Die Stanzbiopsie wies das Karzinom nur links nach, so dass rechts trotz suspektem Tastbefund und Mikrokalk das Resultat Fibrose lautete. Operativ bestätigte sich schliesslich auch rechts das Vorliegen eines 1,5mm grossen invasiven Karzinoms.

Die Schilderung der sechs Fälle unterstreicht die Bedeutung der Tripeldiagnostik. Ein gutartiges Histologie-Resultat schliesst ein malignes Geschehen nicht grundsätzlich aus. Durch frühzeitiges Erfassen von Diskrepanzen in der Tripeldiagnostik lässt sich eine zuverlässige Aussage machen und das weitere Prozedere bestimmen. Wichtige Informationen über den Zeitverlauf sowie unüblichere Zwischenfälle, wie die schwierige Durchführung einer Punktion, spielen eine nicht zu unterschätzende Rolle. In zwei Fällen wurde durch erneute Punktion - diesmal mittels VB unter US-Sicht - eine präoperative Diagnose gestellt. Durch die sonographisch-gestützte Vakuumbiopsie unter Verwendung grosslumiger Nadeln kann die diagnostische Sicherheit erhöht werden.^{xxi}

Am BZS wurden durch die Stanzbiopsie auch 12 DCIS (bei 11 Patientinnen) nicht erfasst. Eine suspekte Mammographie – in der Regel suspekter Mikrokalk - fand sich in 83.3% (10/12) vor. Ein Befund war in 91,6% sonographisch visualisierbar: suspekt (7), solide (2), unauffällig (2). In 3 Fällen (US-Befundgrösse: 4-6mm) erfolgte der Nachweis nachträglich mittels ultraschallgesteuerter VB. Eine Patientin, bei welcher 2 suspekte US-Befunde im Bereich einer mammographisch auffälligen Zone (Mikrokalk) vorlagen, unterzog sich anschliessend einer stereotaktischen Untersuchung, welche 2 DCIS nachwies. Insgesamt war so nach negativer SB eine präoperative Sicherung der Diagnose doch in 41,6% möglich. 2 Befunde zeigten keine mammographische Auffälligkeit: In einem Fall wurde ein suspekter US-Befund bei M. Paget punktiert, im anderen Fall handelte es sich um einen unklaren Nebenfund im Rahmen eines Mammakarzinoms. In beiden Fällen wurde nachträglich ein DCIS gefunden.

Mit der Einführung der Screening-Mammographie hat die Inzidenz des DCIS drastisch zugenommen. DCIS machen heutzutage über 15% der durch Bildgebung entdeckten bösartigen Diagnosen aus.^{xxii} Gegenwärtig werden beinahe 90% der DCIS im vorklinischen Stadium durch die Mammographie entdeckt: In 76% sind Mikrokalzifikationen hinweisend, 11% zeigen eine Gewebsverdichtung und 13% weisen beide Eigenschaften auf.^{xxiii}

Zur Abklärung von Mikrokalk übertrifft die Vakuumbiopsie die SB.^{xxiv} Insbesondere kann durch sie eine bessere Differenzierung auffälliger Läsionen (ADH, DCIS) erfolgen.^{xxv} Jackman et al.^{xxvi} zeigte, dass die Anzahl der fälschlich als ADH beurteilten SB-Histologien mit der Anwendung der Vakuumbiopsie vermindert werden kann, da durch die Gewinnung grösserer Gewebstücke eine bessere histologische Differenzierung möglich ist.

Auffälliger Mikrokalk in der Mammographie ohne sonographisches Korrelat wird am Brust-Zentrum stereotaktisch abgeklärt und die sonographisch-gesteuerte Methode wird nur bei im US sichtbaren Veränderungen angewendet. In unseren Untersuchungen wurden mit der Stanze 26 DCIS gesichert - eine Läsion zudem vollständig entfernt. Eine komplette Übereinstimmung mit der Operationshistologie fand sich in 50%. In 12 von 26 Fällen (46,2%) konnte am Operationpräparat der Übergang in ein invasives Stadium dargelegt werden. Die chirurgische Exzision eines DCIS dient neben dem therapeutischen Aspekt zusätzlich dem Ausschluss eines invasiven Karzinoms, welches in 10 bis 15% der Fälle gefunden wird.^{xxvii}

xxviii

Die 12 SB waren an 10 Patientinnen durchgeführt worden und durchschnittlich 3,25 Gewebezylinder entnommen worden; in einem Fall waren bei Verdacht auf Multizentrität 2

verschiedene Läsionen punktiert worden, im anderen Fall war die gleiche Läsion im Verlauf nochmals punktiert worden. Postoperativ resultierten folgende Tumorstadien: pT1a (4), pT1b (4) sowie pT1c (2, multizentrisch). Bei 9 Patientinnen war der DCIS-Anteil ausgedehnt, 8 zeigten ein high grade DCIS. Aufgrund der beiden relativ grossen multizentrischen Tumore betrug der invasive Anteil im Durchschnitt 6,3mm.

6.5.3. Stanzbiopsie und Korrelation zur Operationsdiagnose

Die Stanzbiopsie hat als initiales diagnostisches Verfahren in der Abklärung von suspekten Brustveränderungen die offene Biopsie mehrheitlich abgelöst. Das Ausmass der Konkordanz zwischen den histologischen Ergebnissen, die durch die Stanzbiopsie erbracht werden und denen, die als Resultat einer Exzisionsbiopsie resultieren, zeigt jedoch eine breite Streuung. Insbesondere sind Stanzbiopsie-Histologien wie Atypische Hyperplasien, Lobuläres Carcinoma in Situ (LCIS), Duktales Carcinoma in situ (DCIS) sowie einige benigne Befunde mit höhergradigen Exzisionsdiagnosen assoziiert. Dies wiederum unterstützt die Aussage, dass die Stanzbiopsie ein hervorragendes Verfahren zur Entnahme einer Gewebeprobe ist, die Exzisionsbiopsie zur definitiven histologischen Klassifikation aber keineswegs ersetzen kann.

In einer Studie von Crowe et al.^{viii} wurde die diagnostische Aussagekraft der Stanzbiopsie überprüft und der nachfolgenden Exzisionsbiopsie gegenübergestellt. Eine komplette Übereinstimmung fand sich in 83% (1168 Proben). 12% der Diagnosen konnten nur anhand der Exzisionsbiopsie gestellt werden und in 5% war die Läsion im Exzisionpräparat nicht mehr nachweisbar. Folglich wurde in 88% die Diagnose anhand der Stanzbiopsie-Histologie gestellt.

6.6. Histologie

2003 erschien die neue WHO Klassifikation der Brustpathologien. Die Definitionen und Einteilungen der intraduktalen proliferativen Läsionen widerspiegeln die diagnostische Erfahrung und Forschung.^{xxix} Mit der Screening-Mammographie werden invasive Karzinome, deren Vorläufer (DCIS) sowie assoziierte Risikofaktoren (ADH/LN) zunehmend nachgewiesen. Mit zunehmender Frequenz werden auch ungewöhnlichere Diagnosen (FEA) gestellt.

Der deskriptive Begriff Flache epitheliale Hyperplasie/Atypie (FEA) umfasst Veränderungen in den terminalen duktulo-lobulären Einheiten mit low-grade Atypien. Grobschollige Verkalkungen sind charakteristisch. In der Literatur wird kontrovers diskutiert, ob es sich bei

der FEA um eine Frühmanifestation eines low-grade DCIS oder aber um eine unabhängige Läsion handelt. Studien deuten darauf hin, dass FEA-Läsionen sich biologisch günstig verhalten und das Risiko zu einem Lokalrezidiv respektiv zur Progression in DCIS und /oder invasives Karzinom extrem niedrig ist. Um die genaue Natur der FEA besser zu verstehen und ein klares Behandlungskonzept etablieren zu können, sind weitere Verlaufsdaten notwendig.^{xxx}

Da der Begriff FEA erst im 2004 Eingang in die Terminologie fand wurden in unseren Untersuchungen lediglich drei FEA stanzbioptisch nachgewiesen. Entsprechend den aktuellen Kenntnissen wurde diese als eigenständige Einheit betrachtet und der Klassifikation ‚benigne mit Atypien‘ zugeordnet. Die definitive Operationshistologie zeigte jedoch in 2 von 3 Fällen ein unauffälliges Histologieresultat. Von einer Patientin war die Operationshistologie nicht vorhanden, so dass der Verlauf nicht weiter verfolgt werden konnte.

Die Atypisch Duktale Hyperplasie (ADH) wird als Vorläufer des low-grade DCIS betrachtet. Eine Unterschätzung der ADH ist aus der Literatur bekannt. Bei einer ADH in der Stanzbiopsie wird oft bereits die Indikation zur operativen Abklärung gestellt. Gestützt wird dieses Vorgehen von der Kenntnis, dass 10 bis 50% dieser Befunde in einer weiteren Exzision ein DCIS oder invasives Karzinom einschliessen können.^{xxvii}

Eine ADH wurde 18 mal in unseren Untersuchungen vorgefunden. In 11 Fällen kam eine Unterschätzung vor: DCIS (4), invasives Karzinom (7).^{xxxi}

Das duktale Carcinoma in situ (DCIS) ist definiert als maligne klonale Transformation duktaler Zellen innerhalb einer intakten Basalmembran. Schlecht differenzierte DCIS sind mit einem aggressiveren Verhalten assoziiert, insbesondere wird das Wiederauftreten als invasives Rezidiv mit möglicher Metastasierung befürchtet. Das DCIS sollte folglich nach präoperativer Sicherung der Diagnose vollständig entfernt werden. Zudem wird bei folgenden Kriterien eine gleichzeitige Sentinel Lymphonodektomie angestrebt; positiver Palpations- und/oder US-Befund, ausgedehntes Areal in der Mammographie, geplante Ablatio (zB. bei Multizentrizität).

Wir identifizierten mit der Stanze 29 DCIS – davon liegt in 26 Fällen das Operationsresultat vor – und konnten in 12 Fällen (10 Patientinnen) postoperativ doch eine Tumordinvasion nachweisen. 8/10 Patientinnen zeigten in der SB ein high grade DCIS.

Zum Zeitpunkt der Operation zeigten 2 Patientinnen eine nodale Metastasierung pN1a (2/26). Bei beiden Patientinnen wurde ein ausgedehntes Areal nachgewiesen, bei der ersten Patientin bestand zudem präoperativ der Verdacht auf ein multizentrisches Karzinom. Eine dritte Patientin zeigte ein grosses high grade DCIS (12cm) mit multizentrischen Invasionsherden (3,5mm). Die axilläre Lymphonodektomie zeigte keine Metastasen pN0 (0/11). Dennoch musste ein halbes Jahr später aufgrund einer Lymphknotenmetastase eine Revision durchgeführt werden .

Die Lobuläre Neoplasie (LN) steht als Begriff für zwei verschiedene Histologien; die Atypisch lobuläre Hyperplasie (ALH) und das Lobuläre Carcinoma in situ (LCIS). Verschiedene Publikationen beschäftigen sich mit der Bedeutung und dem richtigen Management dieser Läsionen. Die LN spielt heute als bedeutsamer Marker für eine gleichzeitige oder nachfolgende Brustpathologie eine wichtige Rolle.^{xxxii} In einer ebenfalls im Jahre 2003 erschienenen Studie wurde über die LN als indolenter Vorläufer von Brustkrebs diskutiert und der Läsion eine höhere Bedeutung beigemessen. Das Risiko für eine kontralaterale maligne Brusterkrankung und die Multifokalität von LCIS-Läsionen ist grösser als bei einem invasiv duktalem Karzinom. Der Nachweis einer LN bedingt somit eine gründliche Untersuchung und Nachkontrolle. Leider können Informationen bezüglich Ausdehnung eines lobulären Karzinoms mit der konventionellen Mammographie oder dem Ultraschall kaum gewonnen werden.^{xxxiii}

Die Schlussfolgerung, die sich aus den verschiedenen Arbeiten ergibt, ist die Tatsache, dass das Management der Lobulären Neoplasie ein klinisches Dilemma ist und die Indikation zur chirurgischen Exzision einer stanzbiotisch gesicherten LN noch nicht endgültig definiert ist. Obwohl bei den meisten Frauen mit einem stanzbiotisch gesicherten LCIS selbst bei einer ausgedehnteren Exzision die Diagnose diesselbe bleibt, wird bei einigen LCIS eine Exzision unterstützt. Oft werden die obgenannten Histologien gemeinsam mit anderen high-risk Läsionen gefunden, so dass ohnehin eine chirurgische Exzision indiziert ist. Um eine Aussage bezüglich dem richtigen Vorgehen von Lobulären Neoplasien machen zu können, müssen diejenigen Fälle genauer analysiert werden, bei denen ausschliesslich die histologische Diagnose einer Lobulären Neoplasie vorliegt. Dazu sind weitere Studien notwendig.^{xxxiv}

6.7. Schlusswort

Eine brusterhaltende Therapie ist bei Diagnose Mammakarzinom der Wunsch vieler Frauen. Die Tumorgrosse alleine stellt keine Kontraindikation mehr dar. Die Stanzbiopsie erlaubt eine Optimierung der operativen Therapieplanung bei malignen Befunden. Durch die Bestimmung morphobiologischer Parameter besteht präoperativ die Option einer gezielten chemotherapeutischen Behandlung. Viele Studien belegen, dass sowohl die Sensitivität als auch die Spezifität der Stanzbiopsie höher ist als jene der Feinnadelpunktion. Obwohl die Sensitivität bei der SB nicht 100% beträgt, sind im Vergleich zur FNP wesentlich weniger fragliche Befunde vorhanden. Gegenstand dieser Arbeit war insbesondere die Wertigkeit der Stanzbiopsie. Auch am Brust-Zentrum Seefeld ist die Tendenz zugunsten der Stanzbiopsie als modernes Punktionsverfahren deutlich festzustellen.

Am BZS wird die bildgebungsgesteuerte Punktion zudem bei der LK-Diagnostik angewendet. Die zunehmende Genauigkeit in der Ultraschalldiagnostik erlaubt in den meisten Fällen eine Beurteilung der Lymphknoten. Bei fraglich suspekten und nicht beurteilbaren LK kann durch den Nachweis von malignen Zellen eine unnötige (und eventuell sogar falsch negative) Sentinel Lymphonodektomie erspart werden. Andererseits kann auch bei palpatorisch positiver Axilla eine SNL ermöglicht werden, vorausgesetzt der US zeigt keine eindeutigen Malignitätszeichen und die Punktion schliesst eine Metastasierung weitgehend aus.

Bei benignen Befunden bleibt vielen Patientinnen ein operativer Eingriff erspart. Durch gezielte Nachsorge-Programme können diese Patientinnen einer sonographischen Kontrolle und gegebenenfalls einer erneuten Stanzbiopsie (bei Grössenzunahme im Verlauf) zugeführt werden. Abschliessend kann festgestellt werden, dass die SB eine kostengünstige und sichere Alternative zur chirurgischen Biopsie darstellt. Insbesondere auch im Hinblick auf die Fortschritte in der Bestimmung morphobiologischer Parameter hat die SB einen festen Stellenwert im Rahmen der individuellen Therapieplanung des Mammakarzinoms erhalten.

7. Literaturverzeichnis

-
- ⁱ Perry NM: EUSOMA: Quality assurance in the diagnosis of breast disease. Eur J Cancer 2001;37(2):159-72.
- ⁱⁱ Majid A: Missed breast carcinoma: pitfalls and pearls. Radiographics 2003;23(4):881-95.
- ⁱⁱⁱ Rutgers EJ: EUSOMA: Quality control in the locoregional treatment of breast cancer. European Journal of Cancer 2001 37(4):447-53.
- ^{iv} Lissner J: Röntgendiagnostik der Mamma. Radiologie II 3. Auflage, Ferdinand Enke-Verlag Stuttgart 1990:331-2.
- ^v Oyama T: Core needle biopsy (CNB) as a diagnostic method for breast lesions: comparison with aspiration cytology (FNA). Breast Cancer 2004;11(4):339-42.
- ^{vi} Shah VI: False-negative core needle biopsies of the breast: an analysis of clinical, radiologic, and pathologic findings in 27 consecutive cases of missed breast cancer. Cancer 2003;97(8):1824-31.
- ^{vii} Brenner RJ: Percutaneous core biopsy of the breast: effect of operator experience and number of samples on diagnostic accuracy. Am J Roentgenol 1996;166(2):341-6.
- ^{viii} Crowe JP: Does core needle breast biopsy accurately reflect breast pathology? Surgery 2003;134: 523-8.
- ^{ix} Veronesi U: Distribution of axillary node metastases by level of invasion. An analysis of 539 cases. Cancer 1987;59(4):682-7.
- ^x Maartje C: Ultrasonography and fine-needle aspiration cytology can spare breast cancer patients unnecessary sentinel lymph node biopsy. Annals of Surgical Oncology 2005;13(1):31-5.
- ^{xi} Degenhardt F: Mammographie und Mammasonographie zur Beurteilung von Mammaläsionen. Zentrum Frauenheilkunde der Medizinischen Hochschule Hannover, Hannover; Deutschland
- ^{xii} Deurloo EE: Reduction in the number of sentinel lymph node procedures by preoperative ultrasonography of the axilla in breast cancer. Eur J Cancer 2003;39(8):1068-73.
- ^{xiii} Donegan WL: Staging and primary treatment. Cancer of the breast. 4th ed. Philadelphia (PA): Saunders Co.; 1995. p. 375-442.
- ^{xiv} Litherland JC: Should fine needle aspiration cytology in breast assessment be abandoned? Clin Radiol. 2002;57(2):81-4.
- ^{xv} Liao J: Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy remains a valid approach in the evaluation of nonpalpable breast lesions. Diagn Cytopathol. 2004;30(5):325-31.
- ^{xvi} Chuo CB: Core biopsy vs fine needle aspiration cytology in a symptomatic breast clinic. Eur J Surg Oncol. 2003;29(4):374-8.
- ^{xvii} Fersis N: Klinische Erfahrungen mit perkutanen Biopsien der Brust und deren histologische Beurteilung. Zentralbl Gynakol 2001;123:132-5.
- ^{xviii} Shah VI: False-negative core needle biopsies of the breast. An analysis of clinical, radiologic, and pathologic findings in 27 consecutive cases of missed breast cancer. American Cancer Society 2003.
- ^{xix} White R: Impact of core-needle breast biopsy on the surgical management of mammographic abnormalities. Ann Surg. 2001 Jun;233(6):769-77.

-
- ^{xx} Parker SH: Percutaneous large-core breast biopsy: a multi-institutional study. *Radiology* 1994;193: 359–64.
- ^{xxi} Burbank F: Stereotactic breast biopsy: Comparison of 14- and 11- gauge mammotome probe performance and complication rates. *Am Surg* 1997;63(11):988-95.
- ^{xxii} Schwartz GV: Consensus Conference on the treatment of in situ ductal carcinoma of the breast. *Cancer* 2000, 88(4), 946-54.Review
- ^{xxiii} Burstein HJ: Ductal carcinoma in situ of the breast. *N. Engl. J. Med* 2004;350(14):1430-41.
- ^{xxiv} Jackman RJ: Accuracy of sampling ductal carcinoma in situ by three stereotactic breast biopsy methods. *Radiology* 1998; 209[P], 197-8.
- ^{xxv} Burbank F: Stereotactic breast biopsy of atypical ductal hyperplasia and ductal carcinoma in situ lesions: Improved accuracy with a directional, vacuum-assisted biopsy instrument. *Radiology* 1997;202(3), 843-7.
- ^{xxvi} Jackman RJ: Stereotaxic large-core needle biopsy of 450 nonpalpable breast lesion with surgical correlation in lesion with cancer or atypical hyperplasia. *Radiology* 1994;193(1), 91-5.
- ^{xxvii} Darling ML: Atypical ductal hyperplasia and ductal carcinoma in situ as revealed by large-core needle breast biopsy: results of surgical excision. *Am J Radiol* 2000;175(5):1341-6.
- ^{xxviii} Bonnett M: Histologic and radiographic analysis of ductal carcinoma in situ diagnosed using stereotactic incisional core breast biopsy. *Mod Pathol.* 2002;15(2):95-101.
- ^{xxix} Tavassoli FA: Intraductal proliferative lesions. *Pathology & Genetics of Tumours of the Breast & Female Genital Organs*, 2003.
- ^{xxx} Schnitt SJ: The diagnosis and management of pre-invasive breast disease: flat epithelial atypia--classification, pathologic features and clinical significance. *Breast Cancer Res.* 2003;5(5):263-8.Review.
- ^{xxxi} Ely KA: Core biopsy of the breast with atypical ductal hyperplasia: a probabilistic approach to reporting. *Am J Surg Pathol.* 2001;25 (8):1017-21.
- ^{xxxii} Bauer VP: The management of lobular neoplasia identified on percutaneous core breast biopsy. *Breast J.* 2003;9(1):4-9.
- ^{xxxiii} Crisi G. Invasive mammary carcinoma after immediate and short-term follow-up for lobular neoplasia on core biopsy. *Am J Surg Pathol.* 2003. 27(3): 325-33.
- ^{xxxiv} Dershaw DD: Does LCIS or ALH without other high-risk lesions diagnosed on core biopsy require surgical excision? *Breast J.* 2003;9(1):1-3.

8. Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei PD Dr. med. Christoph Rageth für die Betreuung, vielseitige Unterstützung und umfangreiche Hilfestellung bei meiner Dissertation bedanken. Die Zeit im Brust-Zentrum Seefeld ermöglichte mir einen Einblick in das interdisziplinäre Gebiet der Senologie und beeinflusste meine Entscheidung eine gynäkologische Laufbahn einzuschlagen.

Mein weiterer Dank gilt allen beteiligten Ärzten des Brust-Zentrums namentlich Frau Dr. med. Elisabeth Saurenmann, Frau Dr. med. Eliane Sarasin und besonders Frau Dr. med. Beatrix Scholl, welche mich in jeglicher Hinsicht stets unterstützte und somit wesentlich zum Gelingen der Arbeit beitrug.

Weiterhin möchte ich mich bei allen Mitarbeitern des Brust-Zentrums Seefeld für die freundliche Aufnahme in ihr Team herzlich bedanken. Ohne ihre Hilfe wäre ein reibungsloser Ablauf der Dissertation nicht möglich gewesen.

Meine Dissertation widme ich meiner lieben Tante Suzy, die seit der Diagnose Brustkrebs vor 20 Jahren immer Hoffnung und Glaube bewahrte. Ihre Lebensfreude und Kampfgeist sind ein Zeichen wahrer Grösse.

9. Lebenslauf

Name: Edith Goldstaub
Geburtsdatum: 21. Juli 1978
Heimatort: Zürich

Ausbildung:

1991-1997 Gymnasium Enge, Zürich /Wirtschaftsmatur
1998-2004 Medizinstudium, Universität Zürich
Oktober 2004 Staatsexamen an der Universität Zürich
2005 /2006 USMLE Step 1, Step 2 CK, Step 2 CS

Weiterbildung:

Mai 2005 – Jan 2006 Chirurgie
Spital Zimmerberg, Horgen
Dr. med. P. Guyer

Juni 2006 – Juni 2007 Obstetrics and Gynecology
New York Presbyterian Hospital, Weill Cornell Medical Center
F. Chervenak MD, New York

Seit Juni 2007 Obstetrics and Gynecology
Lenox Hill Hospital
M. Divon MD, New York